

Министерство Российской Федерации по делам гражданской обороны,  
чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

---

Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Всероссийский центр  
экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»

**25 ЛЕТ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЯ:  
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ,  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ,  
ОПЫТ МЕДИЦИНСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ  
ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ  
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ  
ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ**

*Руководство для врачей*

Под ред. профессора *С.С. Алексанина*

Санкт-Петербург  
Медкнига «ЭЛБИ-СПб»  
2011

УДК 539.1 + 599.1 + 612.014.682 + 613.48 + 614.876 + 615.849  
ББК 55.6

**Авторы:**

Андреев А.А., Астафьев О.М., Бацков С.С., Бычкова Н.В., Власенко М.А., Гурчин А.А., Давыдова Н.И., Дойников Д.Н., Дрыгина Л.Б., Дударенко С.В., Евдокимов В.И., Ермоленко Т.В., Захарова Н.И., Зыбина Н.Н., Ильчишина Т.А., Инжеваткин Д.И., Калинина Н.М., Киндяшова В.В., Киреенков И.С., Кобиашвили М.Г., Кожевникова В.В., Колосова М.В., Комлев А.Д., Кондрашин А.С., Котлярова Е.В., Кравцов В.Ю., Кузенкова В.Е., Кузьев А.И., Ласкин Г.М., Макарова Н.В., Маркова И.А., Марченко Т.А., Мельников Н.П., Михайлова И.А., Мухина Н.А., Надыров Э.А., Неронова Е.Г., Никифорова И.Д., Павлова В.И., Племянникова Е.В., Пронина Г.А., Решетникова Е.М., Решетняк М.В., Рожко А.В., Рыбников В.Ю., Саблин О.А., Самусенко И.А., Сидоров М.Г., Слозина Н.М., Смоляков Е.С., Старосельская Н.А., Тарита В.А., Тихомирова О.В., Трегубов И.Ю., Трофимова И.В., Ушал И.Э., Ушаков Б.Н. (ответственный редактор), Филиппова Ю.Н., Фирсанов В.Б., Французова М.Н., Фролова М.Ю., Харламычев Е.М., Хирманов В.Н., Чистяков Е.И., Шантырь И.И., Шарафудинов В.Э., Элиниди В.Н., Юшкевич Е.В., Яковлева М.В.

**Рецензенты:**

Академик РАН чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор *И.Б. Ушаков*  
Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор *В.И. Легеза*

**25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции** (Руководство для врачей) / Под ред. профессора С.С. Алексанина. — СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. — 736 с.

Настоящее издание является продолжением предыдущего издания — «Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения» (Руководство для врачей), издательство «ЭЛБИ-СПб», 2008, посвященного изучению состояния здоровья и лечению пострадавших в аварии на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 г. Особое внимание уделено инновационным методам диагностики и лечения.

Настоящая монография подготовлена в соответствии с Программой совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006–2010 гг. «Практическое внедрение передовых и новейших медицинских технологий в диагностику и лечение участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС при соматических заболеваниях».

Монография предназначена для широкого круга специалистов — кардиологов, неврологов, терапевтов, специалистов функциональной и лабораторной диагностики.

- © Алексанин С.С., 2011
- © Коллектив авторов, 2011
- © Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, 2011
- © Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011

ISBN 978-5-91322-026-4

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений .....	7
Введение (Александр С.С.) .....	12
<b>Глава 1. Эпидемиологическая характеристика состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (Астафьев О.М., Макарова Н.В., Французова М.Н., Мухина Н.А., Племянникова Е.В.) .....</b>	<b>15</b>
1.1. Заболеваемость .....	18
1.2. Распространенность заболеваемости среди ликвидаторов .....	22
1.3. Инвалидность .....	27
1.4. Смертность .....	35
1.5. Эпидемиологический анализ злокачественных новообразований .....	39
<b>Глава 2. Соматическая патология и ее патогенетические механизмы у ликвидаторов последствий аварии .....</b>	<b>55</b>
2.1. Клинические формы поражений сосудов и сердца у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде. Патогенез, проявления, диагностика и лечение .....	55
2.1.1. Метаболический сердечно-сосудистый синдром и атеросклероз (Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Решетняк М.В., Фролова М.Ю) .....	55
2.1.2. Кальциноз в сердечно-сосудистой системе у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (Шарафутдинов В.Э., Дойников Д.Н., Дрыгина Л.Б., Хирманов В.Н.) .....	80
2.1.3. Гипертоническая болезнь (Хирманов В.Н.) .....	89
2.1.4. Ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда (Хирманов В.Н.) .....	107
2.1.5. Хроническая сердечная недостаточность (Юшкевич Е.В.) .....	122
2.2. Цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, диагностика и лечение в отдаленном периоде (Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Захарова Н.И., Киндяшова В.В., Кожевникова В.В.) .....	142
2.2.1. Особенности клинической картины хронических нарушений мозгового кровообращения у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС .....	142
2.2.2. Состояние церебральной гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде .....	
2.2.3. Морфологические изменения головного мозга у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с хронической недостаточностью мозгового кровообращения .....	157
2.2.4. Основные факторы риска развития цереброваскулярной патологии у ликвидаторов в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС .....	158

2.3. Обмороки у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (Киреев И.С., Мельников Н.П., Чистяков Е.И., Киндяшова В.В., Хирманов В.Н.) .....	162
2.4. Особенности функционального состояния дыхательной системы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих хроническо-обструктивной болезнью легких при ее сочетании с диффузным пневмофиброзом (Комлев А.Д., Кузьев А.И., Ласкин Г.М., Колосов М.В., Кузенкова В.Е., Павлова В.И., Котлярова Е.В., Маркова И.А) .....	193
2.5. Болезни органов пищеварения: патогенетические механизмы, клиника, современные аспекты диагностики и лечения .....	206
2.5.1. Патогенез, диагностика и профилактика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (Саблин О.А.) .....	206
2.5.1.1 Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (Саблин О.А., Кондрашин А.С.) .....	206
2.5.1.2 Хронический <i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированный гастрит и рак желудка у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (Саблин О.А., Дрыгина Л.Б., Ильчишина Т.А.) .....	231
2.5.2. Аутоиммунный панкреатит у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС и современные подходы к его лечению (Бацков С.С., Андреев А.А., Давыдова Н.И., Бычкова Н.В.) .....	276
2.5.3. Проблема неалкогольного стеатогепатита у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС: клиника, диагностика, особенности внутрипеченочной гемодинамики (Бацков С.С., Инжеваткин Д.И.) .....	296
2.5.4. Диагностика и лечение заболеваний кишечника у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (Бацков С.С., Старосельская Н.А., Пронина Г.А.) .....	324
2.5.5. Липоматоз поджелудочной железы как дигестивный маркер метаболического синдрома у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (Бацков С.С., Пронина Г.А., Андреев А.А.) .....	329
2.6. Особенности патологии эндокринной системы .....	333
2.6.1. Заболевания щитовидной железы у ликвидаторов в отдаленный период (Трофимова И.В., Дрыгина Л.Б.) .....	333
2.6.2. Современные лабораторные технологии в диагностике патологии щитовидной железы (Дрыгина Л.Б., Трофимова И.В., Кравцов В.Ю., Слозина Н.М.) .....	335
2.6.3. Андрогенный дефицит и эректильная дисфункция у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (Хирманов В.Н., Гурчин А.А.) .....	359
2.6.4. Метаболические остеопатии (Трофимова И.В., Дрыгина Л.Б., Никифорова И.Д., Саблин О.А., Эллиниди В.Н, Ушал И.Э., Шантырь И.И., Яковлева М.В.) .....	371
2.6.4.1. Общая характеристика метаболических остеопатий .....	371
2.6.4.2. Особенности метаболизма костной ткани .....	378
2.6.4.3. Современные методы лабораторной диагностики метаболических остеопатий .....	390
2.6.4.4. Современные методы лучевой диагностики метаболических остеопатий ...	398
2.6.4.5. Метаболические остеопатии при лучевых поражениях .....	401
2.6.4.6. Влияние возрастных изменений гормонально-метаболических показателей на формирование остеопороза у ликвидаторов .....	405
2.6.4.7. Минеральная плотность кости и биохимические показатели костного метаболизма у ликвидаторов .....	407
2.6.4.8. Биоэлементный статус при метаболических остеопатиях .....	419
2.6.4.9. Лечение и профилактика метаболических остеопатий .....	424

<b>Глава 3. Клиническая лабораторная диагностика в оценке состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС</b> .....	441
3.1. Алгоритмы лабораторной диагностики при сосудистой патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС ( <i>Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Дрыгина Л.Б., Давыдова Н.И.</i> ) .....	442
3.1.1. Оценка дислипотеинемии как фактора риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у ликвидаторов .....	442
3.1.2. Диагностика нарушений плазменного и тромбоцитарного гемостаза при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях у ликвидаторов .....	444
3.1.3. Параметры окислительного стресса при патологии сосудов у ликвидаторов .....	445
3.1.4. Дисбаланс в иммунной системе и реакции воспаления в диагностике повреждения сосудов у ликвидаторов .....	447
3.1.5. Лабораторная оценка нейроэндокринной дисфункции у ликвидаторов с сосудистой патологией .....	451
3.1.6. Возможности лабораторной диагностики повреждения эндотелия сосудов у ликвидаторов .....	451
3.1.7. Роль лабораторной диагностики в оценке эффективности патогенетической терапии хронической сосудисто-мозговой недостаточности у ликвидаторов .....	456
3.2. Клинико-лабораторные критерии оценки состояния адаптационно-регуляторных систем у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС ( <i>Дрыгина Л.Б.</i> ) .....	461
3.3. Информативность параметров оценки окислительного стресса у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с бронхолегочной патологией ( <i>Зыбина Н.Н.</i> ) .....	476
3.4. Новые маркеры метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС ( <i>Хирманов В.Н., Решетняк М.В., Фролова М.Ю.</i> ) .....	498
3.5. Иммуновоспалительный синдром и вторичная иммунная недостаточность в группе ликвидаторов в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС ( <i>Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Бычкова Н.В.</i> ) .....	512
3.6. Оценка микроэлементного статуса у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС ( <i>Шантьрь И.И., Яковлева М.В., Ушал И.Э., Власенко М.А., Харламычев Е.М., Трегубов И.Ю.</i> ) .....	534
3.7. Молекулярная диагностика возбудителей инфекционных заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС ( <i>Филиппова Ю.Н., Слозина Н.М.</i> ) .....	540
3.8. Исследование состава и активности инкорпорированных радионуклидов в организме ликвидаторов с помощью высокочувствительного низкофонового спектрометра излучений человека СИЧ-Э ( <i>Тарита В.А., Фирсанов В.Б.</i> ) .....	548
<b>Глава 4. Психологический статус ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде и населения, проживающего на радиактивно-загрязненных территориях</b> ( <i>Рыбников В.Ю., Ушаков Б.Н., Мельницкая Т.Б., Решетникова Е.М.</i> ) .....	559
4.1. Общие концептуальные положения .....	559
4.2. Общая характеристика методов психологического обследования .....	561
4.3. Изменение интеллектуальных функций .....	562
4.4. Особенности личностных свойств .....	564
4.5. Психологические проявления у лиц, проживающих на радиактивно-загрязненных территориях .....	567
<b>Глава 5. Экспертиза причинной связи ущерба здоровью участников ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС с воздействием радиационных факторов</b> ( <i>Смоляков Е.С.</i> ) .....	570

<b>Глава 6. Опыт работы ФГУЗ ВЦЭРМ по медицинскому сопровождению, лечению и реабилитации ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС</b> (Александрин С.С., Тихомирова О.В., Рыбников В.Ю.) .....	580
<b>Глава 7. Новые (передовые) медицинские технологии диагностики, лечения, реабилитации ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС</b> .....	584
7.1. Высокочувствительный низкофоновый спектрометр излучений человека для экспертных обследований СИЧ-Э (Тарита В.А., Фирсанов В.Б.) .....	584
7.2. Молекулярно-генетические технологии в диагностике и лечении ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (Слозина Н.М., Неронова Е.Г., Филиппова Ю.Н.) .....	587
7.3. Методика стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (Хирманов В.Н., Сидоров М.Г.) .....	594
7.4. Новые технологии в эндоскопической диагностике предраковых изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (Кобиашвили М.Г., Элиниди: В.Н., Михайлова И.А., Самусенко И.А.) .....	605
7.4.1. Возможности узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения в диагностике пищевода Барретта.....	608
7.4.2. Возможности узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения в диагностике предраковых изменений слизистой оболочки желудка.....	612
7.4.3. Возможности узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения в диагностике полипов толстой кишки.....	617
<b>Глава 8. Состояние здоровья и медицинские последствия аварии на ЧАЭС у населения радиоактивно-загрязненных территорий</b> .....	625
8.1. Особенности соматической патологии и заболевания верхних отделов пищеварительного тракта у населения на радиоактивно-загрязненных территориях в отдаленный после аварии на ЧАЭС период (Дударенко С.В.) .....	625
8.2. Патология щитовидной железы у населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС (Крацов В.Ю., Рожко А.В., Надыров Э.А.) .....	641
8.3. Медико-психологическая реабилитация населения радиоактивно-загрязненных территорий (Рыбников В.Ю., Марченко Т.А.) .....	666
8.3.1. Концептуальные основы, государственный механизм и организационно-методическое обеспечение социальной защиты населения после радиационных аварий и катастроф .....	669
8.3.2. Концепция, принципы, организационно-методическое обеспечение социально-психологической реабилитации населения после крупномасштабных аварий и катастроф .....	670
8.3.3. Концепции социально-психологической реабилитации населения после Чернобыльской катастрофы на последующий период .....	672
8.3.4. Центр социально-психологической реабилитации (ЦСПР) пострадавшего населения как основа системы социальной поддержки и защиты населения после радиационных аварий .....	675
<b>Заключение. Медицинские последствия техногенной катастрофы на ЧАЭС и общие механизмы формирования соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии и населения радиоактивно-загрязненных территорий</b> (Александрин С.С., Марченко Т.А., Дударенко С.В.) .....	686
<b>Приложение. Библиографический список научных работ и диссертаций по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС</b> (Евдокимов В.И., Ермоленко Т.В.) .....	697

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ	—	атриовентрикулярный
АГ	—	артериальная гипертензия
АД	—	артериальное давление
АДд	—	артериальное давление диастолическое
АДс	—	артериальное давление систолическое
АИП	—	аутоиммунный панкреатит
АИТ	—	аутоиммунный тиреоидит
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АН	—	аортальная недостаточность
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент
АС	—	аортальный стеноз
АС	—	атеросклероз
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АгМТ	—	антитела к микросомальной фракции тиреоцитов
АгТГ	—	антитела к тиреоглобулину
АФК	—	активные формы кислорода
АЭС	—	атомная электрическая станция
БД	—	база данных
БКМС	—	болезни костно-мышечной системы
БМПС	—	болезни мочеполовой системы
БНС	—	болезни нервной системы
БОД	—	болезни органов дыхания
БОП	—	болезни органов пищеварения
БСК	—	болезни системы кровообращения
БЦА	—	брахиоцефальные артерии
ВВ	—	воротная вена
ВИВР	—	время изоволюмического расслабления
ВМР	—	костные морфогенетические протеины
ВН	—	вегетативная недостаточность
ВН	—	временная нетрудоспособность
ВНОК	—	Всероссийское научное общество кардиологов
ВНС	—	вегетативная нервная система
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	—	внутрипеченочная гемодинамика
ВСА	—	внутренняя сонная артерия
ВЦЭРМ	—	Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России
ВЭБ	—	вирус Эпштейна–Барр

ГБ	—	гипертоническая болезнь
ГГТП	—	гаммаглутамилтранспептидаза
ГКГ	—	главный комплекс гистосовместимости
ГМК	—	гладкомышечные клетки
ГПП	—	главный панкреатический проток
ГЭРБ	—	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГТ	—	5 $\alpha$ -дигидротестостерон
ДМ	—	денситометрия
ДТЗ	—	диффузный токсический зоб
ДЭ	—	дисциркуляторная энцефалопатия
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ЗГТ	—	заместительная гормональная терапия
ЗН	—	злокачественные новообразования
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИГА	—	индекс гистологической активности
ИИ	—	ионизирующие излучения
ИКДР	—	индекс конечного диастолического размера
ИМ	—	инфаркт миокарда
ИМТ	—	индекс массы тела
ИПП	—	ингибитор протонной помпы
ИПР	—	индекс передних рогов
ИР	—	инсулинорезистентность
ИРИ	—	иммунореактивный инсулин
ИСП-МС	—	масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ИФН	—	интерферон
КДР	—	конечно-диастолический размер
КЖ	—	качество жизни
КИ	—	кальциевый индекс
КИМ	—	комплекс интима— медиа
КИСИ	—	концентрации интратиреоидного стабильного йода
ККТ	—	количественная компьютерная томография
КМ	—	кишечная метаплазия
КТ	—	компьютерная томография
КФРА	—	комплекс факторов радиационной аварии
КЩФ	—	костный изофермент щелочной фосфатазы
ЛА	—	лейкоареоз
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ЛЖ	—	левый желудочек
ЛНПГ	—	левая ножка пучка Гиса
ЛПВП	—	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	—	липопротеины очень низкой плотности
ЛПСР	—	лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит
ЛСК	—	линейная скорость кровотока
МАГАТЭ	—	международное агентство по атомной энергетике
МКБ-10	—	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-го пересмотра)
МКМ	—	масса костного минерала
МН	—	митральная недостаточность



МО	—	метаболическая остеопатия
МПК	—	максимальное потребление кислорода
МПК	—	минеральная плотность кости
МПК	—	минимальная подавляющая концентрация
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МС	—	митральный стеноз
МСКТ	—	мультиспиральная компьютерная томография
НАСГ	—	неалкогольный стеатогепатит
НР	—	<i>Helicobacter Pylori</i>
НРБ	—	нормы радиационной безопасности
НРЭР	—	Национальный радиационно-эпидемиологический регистр
НЭЖК	—	неэтерифицированные жирные кислоты
НЭРБ	—	неэрозивная рефлюксная болезнь
O <sub>2</sub> sat%	—	сатурация крови кислородом
ОГ	—	ортостатическая гипотензия
ОИМ	—	острый инфаркт миокарда
ОК	—	остеокальцин
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ОП	—	остеопороз
ОПП	—	общий портопечёночный проток
ОПС	—	остеопенический синдром
ОПСС	—	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОСА	—	общая сонная артерия
ОСК	—	объемная скорость кровотока
ОТПЦР	—	обратно-транскриптазная полимеразная цепная реакция
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
ПА	—	печеночная артерия
ПА	—	позвоночная артерия
ПБ	—	пищевод Барретта
ПВ	—	печеночные вены
ПГ	—	портальная гипертензия
ПД	—	предел дозы
ПДК	—	предельно допустимая концентрация
ПЗРП	—	передне-задний размер печени
ПИ	—	пульсационный индекс
ПМА	—	передняя мозговая артерия
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ПСХ	—	первичный склерозирующий холангит
ПТГ	—	паратиреодный гормон
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
pTTГ	—	рецептор тиреотропного гормона
РЩЖ	—	рак щитовидной железы
САД	—	систолическое артериальное давление
СВ	—	селезеночная вена
СВ	—	сердечный выброс
СД-2	—	сахарный диабет 2-го типа
СКМ	—	специализированная кишечная метаплазия .
СМА	—	средняя мозговая артерия
СОД	—	супероксиддисмутаза
СОЖ	—	слизистая оболочка желудка

СОП	—	слизистая оболочка пищевода
СПОТ	—	синдром постуральной ортостатической тахикардии
СРБ	—	С-реактивный белок
СРО	—	свободнорадикальное окисление
СССГ	—	секс-стероидсвязывающий глобулин
СССУ	—	синдром слабости синусового узла
СТГ	—	соматотропный гормон (гормон роста)
Т	—	тестостерон общий
Т св.	—	тестостерон свободный
Т <sub>3</sub>	—	трийодтиронин
Т <sub>4</sub>	—	тироксин
ТАБ	—	тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГ	—	тиреоглобулин
ТГ	—	триглицериды
ТЗСЛЖ	—	толщина задней стенки левого желудочка
ТИА	—	транзиторная ишемическая атака
ТКДГ	—	транскраниальная доплерография
ТМДП	—	трансмитральный диастолический поток
ТМЖП	—	толщина межжелудочковой перегородки
ТПО	—	тиреоидная пероксидаза
ТРКФ	—	тарtratрезистентный изофермент кислой фосфатазы
ТТГ	—	тиреотропный гормон
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
УЗОД	—	ультразвуковая остеоденситометрия
УНЗ	—	узловой нетоксический зуб
ФВ	—	фракция выброса
ФВЛЖ	—	фракция выброса левого желудочка
ФДМ	—	фотоденситометрия
ФДЭ	—	фосфодиэстераза
ФК	—	функциональный класс
ФК	—	функциональный класс
ФН-1	—	фибронектин-1
ФНО-α	—	фактор некроза опухоли-α
ФПС	—	фарнезилпирофосфатсинтетаза
ФР	—	фактор риска
ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон
ХДЗП	—	хронические диффузные заболевания печени
ХНМК	—	хроническая недостаточность мозгового кровообращения
ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь легких
ХП	—	хронический панкреатит
ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	—	циклический аденозин монофосфат
ЦВБ	—	цереброваскулярные болезни
ЦВЗ	—	цереброваскулярные заболевания
ЦВР	—	цереброваскулярная реактивность
цГМФ	—	циклический гуанозинмонофосфат
ЦП	—	цирроз печени
ЧАЭС	—	Чернобыльская атомная электростанция
ЧСС	—	частота сердечных сокращений

ЩЖ	— щитовидная железа
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭКГ	— электрокардиография; электрокардиограмма
ЭЛТ	— электронно-лучевая компьютерная томография
ЭР	— эстрогеновые рецепторы
ЭРХПГ	— эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭхоКГ	— эхокардиография
ЭЭГ	— электроэнцефалография
(DPD) E2	— эстрадиол
1,25(OH) <sub>2</sub> D	— кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D)
25(OH)D	— кальцидиол (25-гидроксивитамин D)
Bio T	— биодоступный тестостерон
BMD	— (bone mineral densitometri) определение минеральной плотности кости
cFT	— тестостерон свободный (расчётный показатель)
CNTR	— рецептор кальцитонина
COL1 $\alpha$ 1	— рецептор $\alpha$ 1 цепи коллагена I типа
CT <sub>x</sub>	— поперечно-связанный C-телопептид коллагена I типа
DEXA	— (dual-energy X-ray absorbtometry) двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
DHEA	— (dehydroepiandrosterone sulfate) дегидроэпиандростерон сульфат
DLCO	— диффузионная способность легких
DPA	— двухфотонная абсорбциометрия
Dpyr	— дезоксипиридинолин
FAI (ИСА)	— индекс свободных андрогенов
FEV <sub>1</sub>	— объем форсированного выдоха за первую секунду
FISH	— fluorescence in situ hybridization
FVC	— форсированная жизненная емкость
fT <sub>3</sub>	— свободный трийодтиронин
fT <sub>4</sub>	— свободный тироксин
HOMA-IR	— (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности
IGF I (II)	— инсулиноподобный фактор роста I типа (II типа)
IL	— интерлейкин
INF	— интерферон
ME	— magnifying endoscopy (система визуализации с увеличивающей оптикой)
MGP	— матричный GLa протеин
NBI	— Narrow Band Imaging (узкоспектральная эндоскопия)
NBI–ME	— narrow-band imaging system with magnifying endoscopy (NBI с использованием увеличения)
NO	— оксид азота
NT <sub>x</sub>	— поперечно-связанный N-телопептид коллагена I типа
NYHA	— Нью-Йоркская ассоциация сердца
OPG	— остеопротегерин
OPN	— остеопонтин
P1CP	— C-терминальный сывороточный пропептид коллагена I типа
P1NP	— N-терминальный сывороточный пропептид коллагена I типа
PADAM	— возрастной дефицит андрогенов (partial androgen deficiency of aging men)
PGE 2	— простагландины E2
Pyr	— пиридинолин
RANK	— активатор рецептора ядерного фактора транскрипции каппа B

RANKL	— лиганд активатора рецептора ядерного фактора транскрипции каппа В
RV	— остаточный объем легких
SD	— стандартное отклонение
SHBG	— sex hormone-binding globulin
TGF $\beta$	— трансформирующий фактор роста $\beta$
TLC	— общая емкость легких
TNF- $\alpha$	— фактор некроза опухоли
VC in	— жизненная емкость легких
VDR-3	— рецептор витамина D
$\beta$ -CrossLaps	— коллагеновые перекрестные группы (collagen cross-links) и C-концевые телопептиды коллагена I типа

## ВВЕДЕНИЕ

Авария на Чернобыльской АЭС является самой крупной техногенной катастрофой в истории человечества. Она затронула судьбы миллионов людей, проживающих на огромных территориях бывшего СССР и стран Европы. Радиационному воздействию подвергся персонал станции, пожарные и участники ликвидации последствий аварии (ЛПА), а также население на радиоактивно загрязненных территориях. Чернобыльская катастрофа вторглась в жизнь более 15–20 млн человек и обусловила значительные экологические, медицинские, социально-экономические, политические и нравственные последствия, которые в течение длительного периода будут «сопровождать» развитие цивилизации.

Медицинские последствия аварии на ЧАЭС являются предметом пристального внимания медицинской общественности всего мира, поскольку связанное с Чернобыльской катастрофой радиационное воздействие на население не имеет аналогов ни по своему характеру, ни по масштабам. Речь идет о многокомпонентном и пролонгированном действии ионизирующего излучения в сочетании с разнообразными факторами социального, психологического и антропогенного происхождения.

За прошедшие после аварии на ЧАЭС годы целью государственной политики Российской Федерации в области преодоления последствий катастрофы на ЧАЭС было снижение негативных медицинских, социальных и психологических последствий катастрофы на население и ликвидаторов. Преодоление последствий аварии на ЧАЭС потребовало решения исключительно сложных и крупномасштабных проблем, затрагивающих практически все сферы общественной жизни, многие аспекты науки, техники, производства, морали и права. К таким проблемам относятся медико-демографические, эколого-реабилитационные, социально-экономические аспекты преодоления последствий радиационной аварии. В РФ указанные проблемы решаются на основе Федеральных целевых программ, а так же целевых программ Союзного государства (Россия-Беларусь). До настоящего времени выполнен огромный объем работ по охране здоровья и медицинской реабилитации граждан, подвергшихся радиационному воздействию, социально-экономической реабилитации населения и загрязненных радионуклидами территорий. И если в первые десятилетия после аварии на ЧАЭС основные силы были направлены на минимизацию последствий радиационной аварии, то последнее десятилетие все более актуальным становится вопрос о реабилитации загрязненных радионуклидами территорий и восстановлению биоты, а также мер по сохранению здоровья и реабилитации населения на загрязненных территориях.

Медицинские последствия обычно оценивают по дозе внешнего облучения и анализе структуры заболеваемости в отдаленный после аварии период. В этом случае научным сообществом рекомендовано оценивать несколько факторов:

1) облучение ЛПА и населения на РЗТ носило комбинированный характер: внешнее и внутреннее от поступивших в организм радионуклидов;

2) изменившиеся за прошедшие годы уклад жизни, социальные факторы и психологический стресс в настоящее время относят к нерадиационным факторам аварии на ЧАЭС;

3) к числу безусловно вредных для здоровья факторов аварии на ЧАЭС могут быть отнесены токсиканты, используемые в больших количествах при проведении контраварийных мероприятий (продукты горения, интенсивное испарение свинца в виде парогазовой фазы и загрязнение обширных территорий, отходы целлюлозно-бумажной промышленности, содержавших сульфатно-спиртовую барду, соляную кислоту, формалин, щавелевую кислоту и др. для пылеподавления, полимерные пенообразующие композиции на основе карбамидных смол, поливиниловую дисперсную смесь и др.) В условиях загрязнения приземного слоя атмосферы не исключается поступление токсических веществ в организмы людей с модификацией биологического действия радиации и проявления эффекта синергизма.

Таким образом, большинство научных публикаций последних лет приходят к однозначному мнению о комплексном воздействии на организм человека факторов аварии на ЧАЭС. Среди всех перечисленных факторов аварии роль радиационного компонента не должна быть преувеличена. Именно последнее становится в последние годы предметом спекуляции, особенно в политической и социальной сфере.

С целью совершенствования медицинского обеспечения во Всероссийском Центре экстренной и радиационной медицины регулярно проводится углубленное обследование ЛПА и анализируются материалы Российского государственного медико-дозиметрического регистра по заболеваемости населения и ликвидаторов, разрабатываются методические материалы для принятия нормативных документов по преодолению последствий аварии на ЧАЭС. Только за период с 2006 по 2011 г. коллективом ВЦЭРМ опубликовано более 150 научных статей и монографий, защищено около 80 диссертаций. Вместе с тем вопросы преодоления последствий аварии на ЧАЭС продолжают быть актуальными, так как годы, прошедшие после аварии, определили круг нерешенных проблем. Многогранность стоящих задач, прежде всего по реабилитации пострадавших, требует знаний патогенеза болезней позднего периода воздействия факторов радиационной аварии. Именно на этой основе могут строиться долгосрочные прогнозы оценки риска, разрабатываться методы реабилитации, лечения выявленных заболеваний у ЛПА и населения радиоактивно загрязненных территорий. Указанные вопросы нашли свое решение в Руководстве.

При создании Руководства авторский коллектив опирался прежде всего на колоссальный накопленный опыт и огромный клинический и научный материал. Возможности передовых научных и медицинских технологий позволили на самом современном уровне изучить проблему воздействия на организм человека факторов радиационной аварии.

Руководство предназначено для врачей (организаторов здравоохранения, эпидемиологов, специалистов по радиационной гигиене и радиологов, врачей всех специальностей), участвующих в медицинском обеспечении крупных техногенных катастроф и радиационных аварий.

## ГЛАВА 1

### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

По данным Северо-Западного регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР), 70% участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (так называемые ликвидаторы) получили дозу внешнего облучения менее 20 сЗв, у 27,4% зафиксирована доза от 20 до 24 сЗв, а 25 и более сЗв получили 2,8%. Таким образом, большинство ликвидаторов подверглись влиянию так называемых малых доз ионизирующего излучения на организм.

К вопросу о малых дозах, полученных ликвидаторами во время участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, необходимо сказать, что термин «малые» здесь не совсем уместен, так как в соответствии с нормами радиационной безопасности (НРБ-99/2009) (Нормы..., 2010) пределом дозы (ПД) для персонала радиационно-опасных производств является 2 сЗв в год. Исходя из этого 47,6% ликвидаторов 1986 г. из Северо-Западного региона России получили более 10 годовых пределов доз (рис. 1.1).

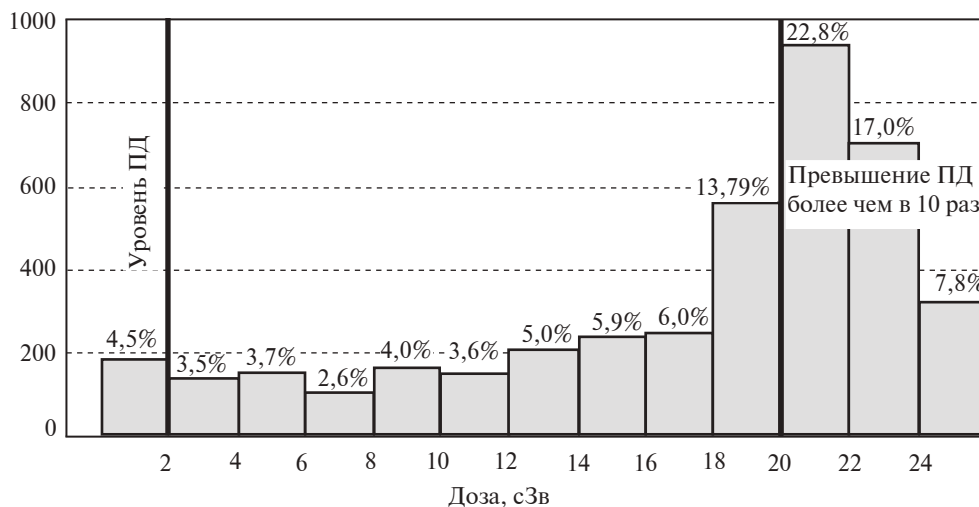


Рис. 1.1. Распределение ликвидаторов 1986 г. по пределам полученных доз

Необходимо добавить, что наиболее частой продолжительностью пребывания в зоне ЧАЭС был не целый год, а 20–29 дней (9,3% ликвидаторов), 30–39 дней (9,4%) и 60–69 дней (10,7%). Для населения (а ликвидаторов в известной степени можно отнести к населению в связи с отсутствием профотбора и обучения перед направлением в зону ЧАЭС) ежегодно допустимый предел доз составляет в 20 раз меньшую величину, чем для персонала, — 0,1 сЗв за год (и не более 0,5 сЗв за год). Таким образом, полученные ликвидаторами дозы можно считать малыми для развития радиационной болезни, но отнюдь не малыми для формирования неблагоприятных медико-биологических последствий. В связи с этим вероятность стохастических эффектов в виде онкологических и других заболеваний в отдаленном периоде среди этих лиц достаточно велика.

Конечной целью любого эпидемиологического исследования, в том числе и разработки эпидемиологической характеристики, является выявление причинно-следственных связей между неблагоприятными факторами и состоянием здоровья групп населения.

При эпидемиологическом изучении состояния здоровья традиционно используется сопоставление таких основных признаков эпидемического процесса, как интенсивность, динамика, структура и территориальное распределение изучаемых показателей здоровья (заболеваемости, распространенности болезней, инвалидности, смертности и др.) в группе лиц, подвергшихся влиянию изучаемого фактора, и в группе лиц, на которых изучаемый фактор не действовал. Выявленное различие изучаемых показателей в сопоставляемых группах свидетельствует о возможном наличии причинно-следственных связей между изучаемым неблагоприятным фактором и здоровьем населения и позволяет продолжить исследование для получения более надежных доказательств наличия таких связей.

Следует особо указать, что использование этого приема в случае изучения отдаленных медико-биологических последствий участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС чрезвычайно затруднено невозможностью формирования надежной группы сравнения. Последнее обусловлено тем, что:

- формирование основной группы (ликвидаторы) преимущественно осуществлялось военкоматами из числа военнообязанных, т. е. изначально из более здоровой части населения;
- среди ликвидаторов 98% составили мужчины, т. е. половая структура принципиально отличается от таковой у населения;
- возрастная структура ликвидаторов, в которой преобладает молодой возраст, также не соответствует таковой у населения;
- существующие формы статистической отчетности о выявленных у населения заболеваниях не содержат деление по полу и возрасту, а включают все взрослое население старше 18 лет; исключение составляет лишь статистическая отчетная форма «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (форма № 16-ВН), где есть деление по возрасту и полу, но лишь тех, кто получил лист временной нетрудоспособности (понятно, что эта информация лишь частично отражает истинное положение дел);
- существующая система специальной диспансеризации ликвидаторов, с закреплением их за определенным медицинским учреждением (врачом) и с обязательным ежегодным или 1 раз в 2 года посещением, не может сравниться с эффективностью



выявления больных по обращаемости за медицинской помощью, в том числе и в негосударственные медицинские учреждения (имеются материалы о том, что количество выявленных заболеваний при диспансеризации больше, чем при обращаемости за медицинской помощью, в 3 раза);

- рентные установки у ликвидаторов на имеющиеся у них заболевания в связи с представляемыми этой категории льготами принципиально отличаются от таковых у населения (введение Закона о «Монетизации льгот» привело к резкому «подъему» инвалидности (в 1,5 раза) у населения.

Становится понятным, что создать специальную группу сравнения из населения практически невозможно.

Учитывая вышеприведенное, при оценке медико-биологических последствий участия в работах по ликвидации аварии на ЧАЭС целесообразно использовать такой метод формальной логики, как соединенный метод сходства и различия. В данном конкретном случае он заключается в поиске объединяющих проявлений нарушения общественного здоровья у ликвидаторов, проживающих на различных территориях и которых объединяет только участие в работах в зоне ЧАЭС.

Вторым приемом, позволяющим выявить причинно-следственные отношения в этом случае, является оценка изучаемых показателей здоровья у лиц, подвергшихся действию изучаемого неблагоприятного фактора разной интенсивности. В нашем случае — это ликвидаторы, получившие разную дозу внешнего облучения или участвовавшие в работах на ЧАЭС в разные годы (1986, 1987 и 1988–1990 гг.).

Настоящий анализ состояния здоровья ликвидаторов выполнен на основе сведений, содержащихся в базе данных (БД) Северо-Западного регионального центра НРЭР за 1987–2009 гг. Общее число ликвидаторов за все годы наблюдения составило 11 340 человек, проживающих на территории пяти субъектов Российской Федерации (СПб., Калининградская, Ленинградская, Новгородская и Псковская области). При анализе заболеваемости, инвалидности и смертности использована сплошная выборка, включающая:

- более 60 000 заболеваний;
- 4554 случаев инвалидности;
- 2418 случаев смерти;
- 688 злокачественных новообразований.

В настоящем разделе авторы не ставили своей целью дать наиболее полную эпидемиологическую характеристику основных показателей общественного здоровья (заболеваемости, распространенности болезней, инвалидности, смертности) ликвидаторов в отдаленном после аварии периоде. Целью работы был поиск эпидемиологических аргументов «за» или «против» радиационного генеза медико-биологических последствий у ликвидаторов.

При осмыслении результатов эпидемиологического исследования, направленного на установление причинно-следственных отношений между действием неблагоприятных факторов при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и состоянием здоровья ликвидаторов, необходимо исходить из того, что если это действие было существенным, то оно должно однотипно и синхронно себя проявлять у ликвидаторов на всех территориях региона. В противном случае любые изменения здоровья у ликвидаторов, проживающих на разных территориях, необходимо признать как следствие действия местных причин нерадиационного генеза.

## 1.1. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Сопоставление структуры заболеваемости в первые (1991–1995 гг.) и в последние (2005–2009 гг.) годы наблюдения выявило заметное сходство этих двух структур, проявившееся в том, что лидирующее положение в них занимают одни и те же 4-го класса болезней: болезни органов дыхания (БОД), болезни системы кровообращения (БСК), болезни органов пищеварения (БОП) и болезни костно-мышечной системы (БКМС). Вместе с тем следует отметить, что за анализируемый период произошло статистически значимое ( $P < 0,001$ ) изменение структуры (рис. 1.2). Так, в первом периоде ведущее место в структуре занимают БОД, а во втором на первое местовышли БСК; доля БКМС уменьшилась в 1,5 раза, болезнью мочеполовой системы (БМПС) возросла почти в 3 раза, а новообразований — наоборот, снизилась в 3 раза. В этом и последующих случаях укрупнение интервалов наблюдения (1991–1995 и 2005–2009 гг.) выполнено для исключения влияния случайных факторов на изучаемое явление.

Выраженное изменение структуры заболеваемости свидетельствует либо о появлении нового причинного фактора, либо об избирательном увеличении интенсивности действия каких-то отдельных факторов. Для ответа на этот вопрос проведено сопоставление средних уровней заболеваемости болезнями ведущих классов на первом и последнем этапах наблюдения. При этом установлено, что заболеваемость ликвидаторов БОД, новообразованиям, болезням органов чувств, БОП практически не претерпела изменений; заболеваемость БСК, БМПС, болезнями эндокринной системы увеличилась в 1,3–2,7 раза; а заболеваемость БКМС (в 1,6 раза), БНС (в 1,7 раза), психическими расстройствами (в 3,7 раза), травмами и отравлениями (в 2,6 раза) снизилась в 2005–2009 гг. по сравнению с начальным периодом (рис. 1.3). Исходя из приведенного можно предположить, что медико-биологическим откликом на действие радиационного фактора в

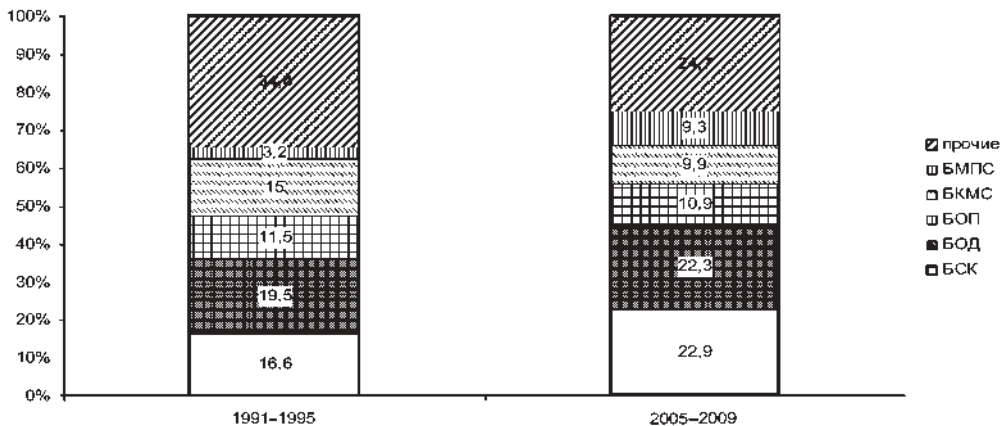


Рис. 1.2. Структура заболеваемости ликвидаторов в 1991–1995 гг. и 2005–2009 гг.

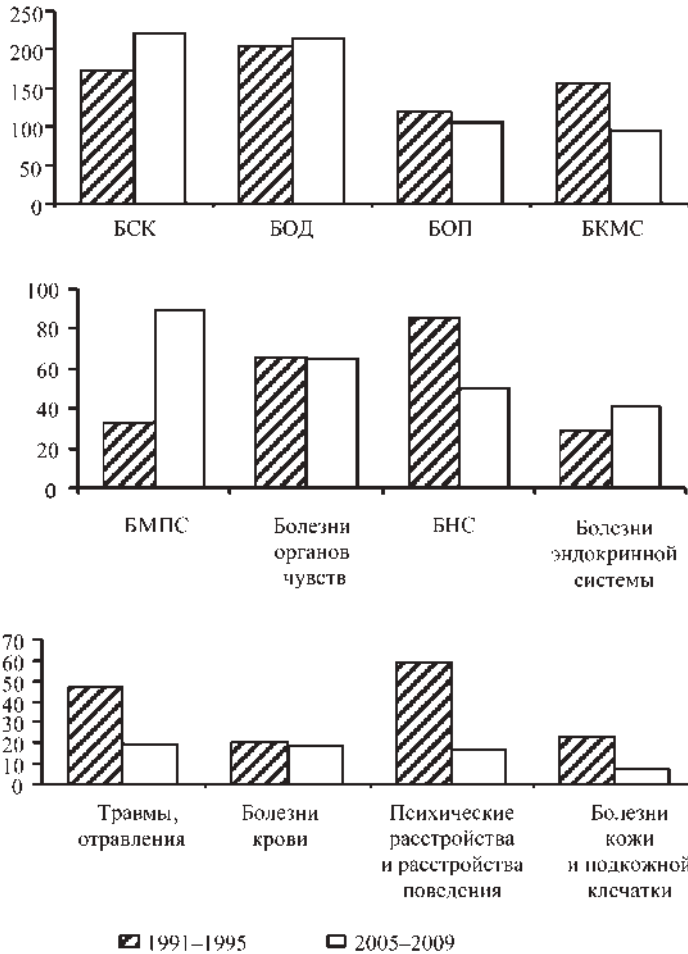


Рис. 1.3. Заболеваемость ликвидаторов болезнями ведущих классов в 1991–1995 и 2005–2009 гг. (на 1000 чел.-лет)

период работы ликвидаторов в зоне ЧАЭС является формирование у них заболеваний БСК, БМПС и эндокринной системы.

Анализ динамики любого явления предусматривает ответ на вопрос об изменении во времени интенсивности влияния причинного фактора. Многолетняя динамика общей заболеваемости ликвидаторов на протяжении изучаемого периода (с 1987 по 2009 г.) характеризуется постепенным повышением заболеваемости с 1991 по 1999 г. с последующим резким снижением и относительной стабилизацией в 2001–2009 гг. на несколько более высоком уровне, чем в исходных годах (1987–1991 гг.) (рис. 1.4). Описанная динамика свидетельствует об активизации причинного фактора с последующим ослаблением его влияния. Естественно, представлял большой интерес вопрос, какими заболеваниями была обусловлена описанная динамика заболевания.

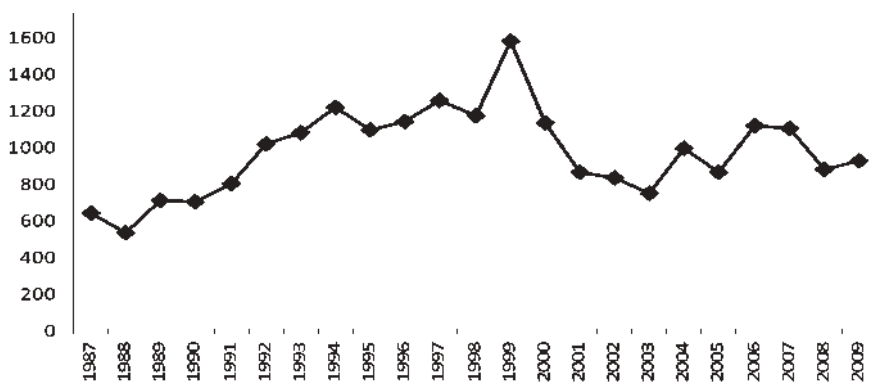


Рис. 1.4. Многолетняя динамика общей заболеваемости ликвидаторов из Северо-Западного региона России в 1987–2009 гг. (на 1000 чел.-лет)

Анализ многолетней динамики заболеваемости болезнями ведущих классов болезней позволил выявить ряд особенностей:

- для болезней большинства классов характерна относительная монотонность и автономность динамики заболеваемости, что свидетельствует об отсутствии выраженного влияния общих для болезней этих классов причинных факторов на протяжении всего периода наблюдения;
- исключение составили БКМС, БНС и БСК, для которых характерен синхронный подъем заболеваемости в 1991–1992 гг., сохранение повышенного уровня заболеваемости на протяжении 1992–2000 гг. с последующим снижением.

Синхронный стремительный рост заболеваемости БСК и БКМС в 1999 г. по сравнению с предшествующим годом в 1,4 и почти в 2 раза соответственно с таким же резким спадом в следующем году (рис. 1.5) позволяет, по опыту других подобных случаев, предположить влияние на эти процессы не патогенетических факторов, а социального фактора (например, нового закона о льготах).

Сравнительный анализ динамики общей заболеваемости ликвидаторов на всех пяти территориях Северо-Западного регионального центра НРЭР, выявил выраженные различия. Так, на трех территориях (Калининградская, Новгородская и Псковская области) уровни заболеваемости оказались очень близкими между собой и значительно уступали таковым в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (рис. 1.6). Их динамика на всем протяжении изучаемого периода не имела существенных различий между собой. Отличия этим трем областям установлены в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. В Ленинградской области у ликвидаторов отмечен более чем 3-кратный рост показателя с 1988 по 1998 г. с последующим снижением к 2002 г. до исходного уровня, когда их показатель вновь, как и в исходном 1988 г., был близок к таковому в Новгородской области. Динамика заболеваемости ликвидаторов из Санкт-Петербурга также характеризовалась стремительным ростом на первом этапе наблюдения (1988–1998 гг.) с последующим резким спадом в 1999–2002 гг. и вновь интенсивным

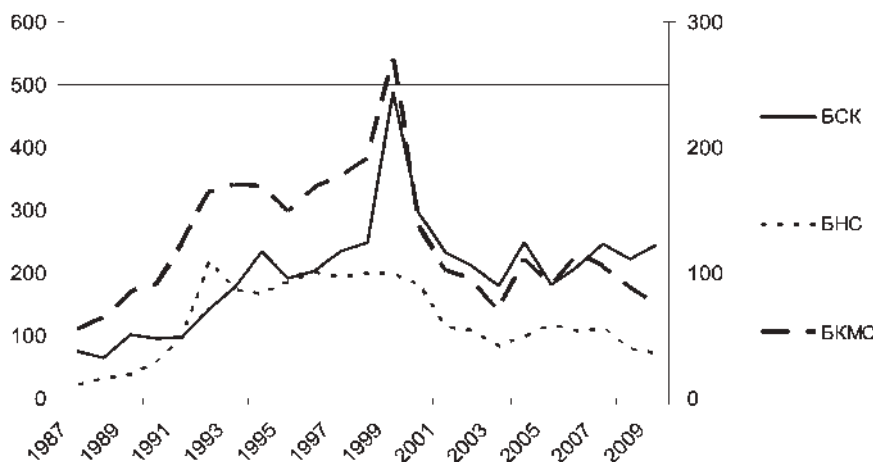


Рис. 1.5. Многолетняя динамика заболеваемости БСК, БНС и БКМС ликвидаторов из Северо-Западного региона России в 1987–2009 гг. (на 1000 чел.-лет)

ростом заболеваемости с максимумом в 2007 г. При этом максимальный подъем заболеваемости ликвидаторов из Санкт-Петербурга в 2003–2008 гг. имел место на фоне низких показателей на остальных территориях региона. Следует обратить внимание еще на тот факт, что уровень заболеваемости ликвидаторов из Ленинградской области в первые 2 года практически не отличался от таковых в Новгородской и Калининградской областях, на пике своей заболеваемости он оказался выше в 2,5 раза, а с 2002 г. он снова сравнялся с этими областями. Такой характер динамики в Ленинградской области не может быть следствием лучшей диагностической работы или выгоранием «горючего» материала среди

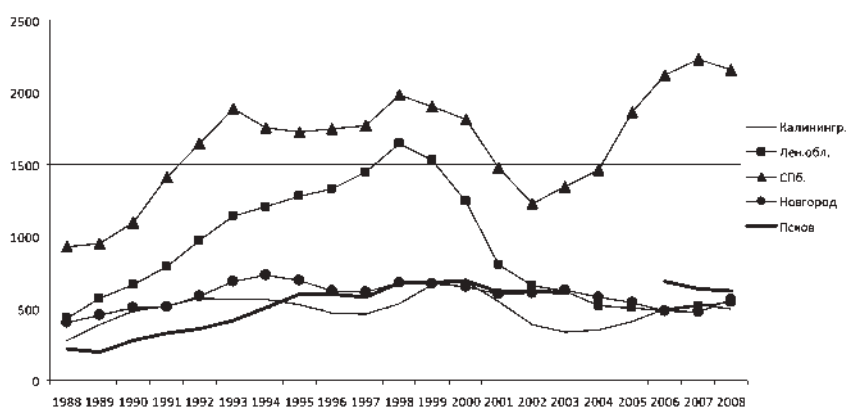


Рис. 1.6. Многолетняя динамика общей заболеваемости ликвидаторов, проживающих на различных территориях Северо-Западного региона России (на 1000 чел.-лет)

ликвидаторов из этой области, что подтверждает продолжающийся рост заболеваемости в Санкт-Петербурге.

В зависимости от полученной дозы внешнего облучения заболеваемость БСК (самого распространенного класса болезней) имеет гораздо меньшее различие (в 1,2 раза) между дозовыми группами 0-5 сЗв и 20 сЗв и более, чем от территории проживания: до 7 раз (38,0 ‰ в Санкт-Петербурге против в 5,7 ‰ в Калининградской области). Необходимо указать, что пять сопоставляемых территорий Северо-Западного региона России принципиально не различаются ни по структуре полученных доз облучения, ни по возрастной структуре ликвидаторов.

Таким образом, проведенный анализ интенсивности, динамики и территориального распределения заболеваемости ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС не выявил отчетливого сходства этих признаков на всех территориях региона, что указывает на преобладающее влияние на них местных причинных факторов нерадиационной природы. Влияние радиационного фактора, выраженное слабой дозовой зависимостью уровня заболеваемости, несоразмерно с силой влияния нерадиационных факторов. Изменение динамики и структуры заболеваемости по классам болезней позволяет предположить, что в его основе лежит изменение нормативной базы социальной защиты участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

## **1.2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ**

В результате эпидемиологического анализа установлено, что уже через 4–5 лет после участия в работах на ЧАЭС имел место устойчивый ежегодный рост распространенности болезней среди ликвидаторов (средний темп роста составил 12,7% за год). В итоге за 25 лет после аварии среднее число заболеваний на 1 ликвидатора увеличилось в 11,4 раза с 0,92 в 1987–1988 гг. до 10,5 в 2008–2009 гг. (рис. 1.7). У ликвидаторов из Санкт-Петербурга в БД Северо-Западного регионального центра НРЭР зарегистрировано более 20 заболеваний.

В структуре выявленной у ликвидаторов патологии ведущие места занимают БСК (25,4%), БКМС (17,8%) и БОП (13,5%). Необходимо отметить, что за период наблюдения структура распространенности болезней среди ликвидаторов претерпела статистически значимые изменения, проявившиеся заметным увеличением среди выявленной патологии доли БСК (рис. 1.8).

Анализ распространенности среди ликвидаторов болезней ведущих классов показал, что частота болезней практически всех классов значительно выросла в последние годы наблюдения (2005–2009 гг.) по сравнению с начальным периодом (1991–1995 гг.). Как следует из рис. 1.9, рост показателей ведущих классов болезней (БСК, БКМС, БОП, БНС, БМПС, БОД, болезни эндокринной системы, болезни органов чувств) составил от 2,2 до 7,7 раза.

Усредненный за 2005–2009 гг. уровень распространенности БСК среди ликвидаторов (рис. 1.10) превысил аналогичные показатели других ведущих классов

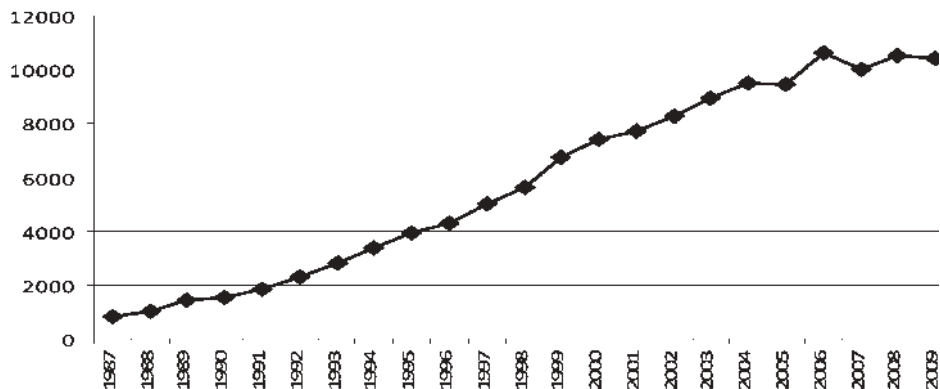


Рис. 1.7. Динамика общей распространенности болезней среди ликвидаторов из Северо-Западного региона России в 1987–2009 гг. (на 1000 чел.-лет.)

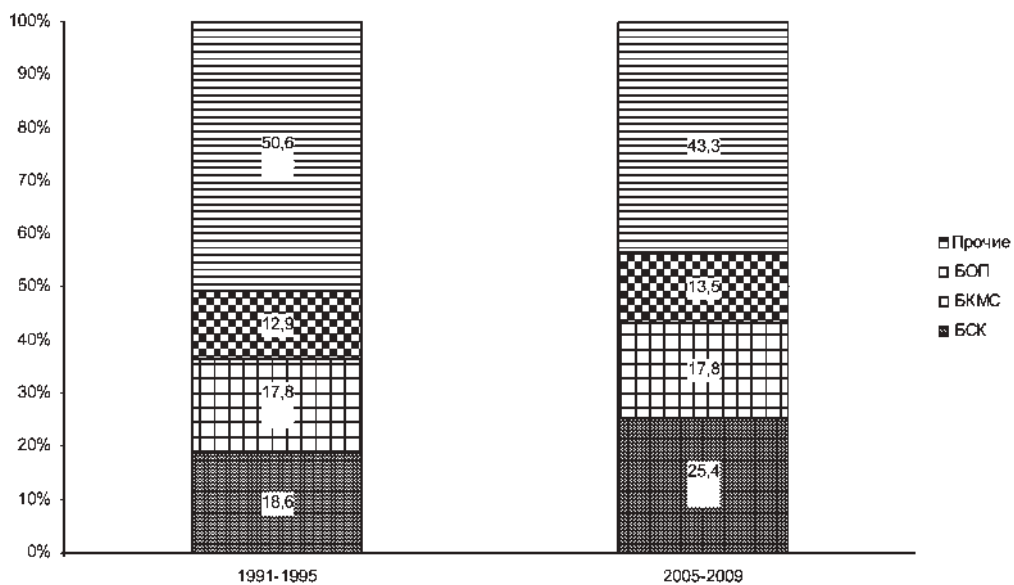


Рис. 1.8. Структура распространенности болезней среди ликвидаторов из Северо-Западного региона России в 1991–1995 гг. (1) и 2005–2009 гг. (2)

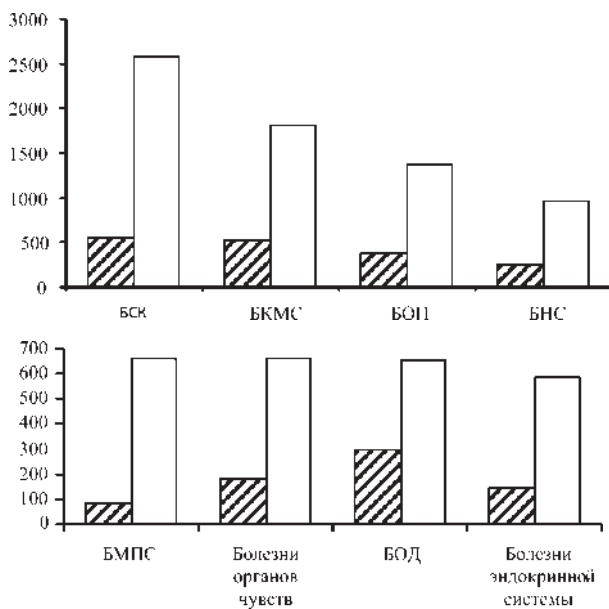


Рис. 1.9. Распространенность болезней ведущих классов среди ликвидаторов из Северо-Западного региона России в 1991–1995 гг. и 2005–2009 гг. (на 1000 чел.-лет)

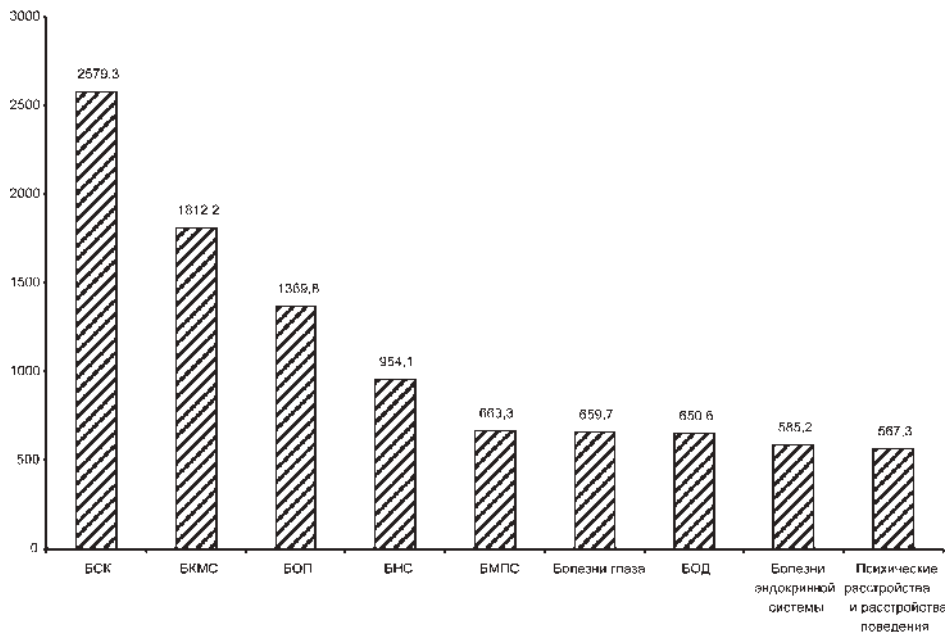


Рис. 1.10. Распространенность болезней ведущих классов среди ликвидаторов из Северо-Западного региона России (усредненные показатели за 2005–2009 гг., на 1000 чел.-лет)



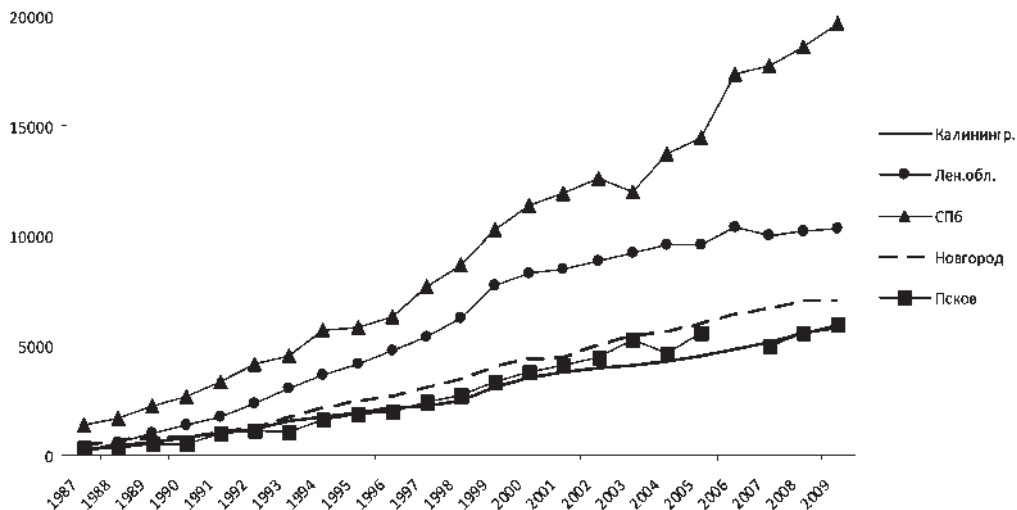


Рис. 1.11. Динамика общей распространенности болезней среди ликвидаторов, проживающих на различных территориях Северо-Западного региона России, в 1987–2009 гг. (на 1000 чел.-лет)

в 1,4–4 раза, при этом на втором месте находятся БКМС (в 1,4 раза меньше), на третьем — БОП (в 1,9 раза меньше), на четвертом — БНС (в 2,7 раза меньше). Показатели последующих пяти классов болезней практически не различаются между собой.

Изучение динамики общей распространенности на различных территориях региона показало их синхронный последовательный рост с первого до последнего года, но с разной интенсивностью. Так, в Санкт-Петербурге и Новгородской области распространенность в 2009 г. превысила уровень начальных 1987–1988 гг. в 12,9 раз, в Калининградской и Псковской областях — в 18,3 и 19,3 раза соответственно, а в Ленинградской области кратность роста составила 27,1 раза (рис. 1.11). В итоге показатель общей распространенности болезней среди ликвидаторов из Санкт-Петербурга в 2009 г. в 2 раза превысил таковой в Ленинградской области, в 2,7 раза — в Новгородской области и почти в 4 раза в Калининградской и Псковской областях.

При анализе распространенности болезней отдельных групп класса БСК установлено, что среди всех пяти территорий региона по трем ведущим группам болезней преобладают ликвидаторы из Санкт-Петербурга. При этом наиболее выраженные различия установлены при цереброваскулярной болезни (ЦВБ), показатель которых у ликвидаторов из Санкт-Петербурга превышал аналогичные показатели других территорий от 3,3 до 6,6 раза; превышение показателей распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) составило от 1,8 до 6,3 раза, а гипертонической болезни (ГБ) — от 1,4 до 4,0 раз (рис. 1.12).

Учитывая то обстоятельство, что средний возраст ликвидаторов, число ликвидаторов, участвовавших в разные годы в работах на ЧАЭС, средние дозы

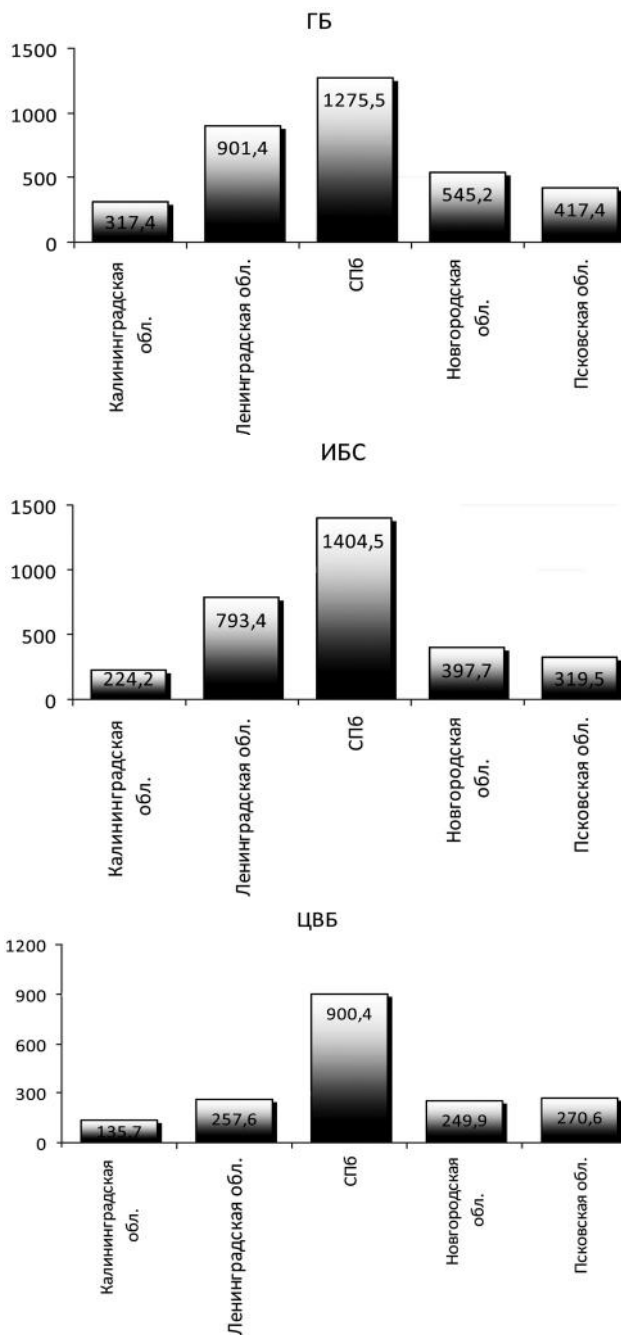


Рис. 1.12. Распространенность болезней ведущих групп БСК среди ликвидаторов, проживающих на различных территориях региона (усредненные показатели за 2004 – 2009 гг. на 1000)

полученного внешнего облучения на этих территориях принципиально не различаются, то столь выраженное различие в уровнях распространенности болезней свидетельствует о преобладающем влиянии местных факторов нерадиационной природы на показатели распространенности болезней среди ликвидаторов на каждой территории.

### 1.3. ИНВАЛИДНОСТЬ

За весь период наблюдения (с 1987 по 2009 г.) за ликвидаторами, проживающими в Северо-Западном регионе России, инвалидность установлена у 42,8% состоящих на учете в НРЭР. Для сравнения уровень инвалидности населения Санкт-Петербурга в 2007 г. оказался в 2,5 раза меньше и составил 17% (О положении..., 2011).

Динамика выхода ликвидаторов на инвалидность (первичная инвалидность) характеризовалась исключительной уникальностью: за 8 лет (с 1987 по 1989 г., когда уровни первичной инвалидности были одинаковыми) показатель вырос к 1997 г. почти в 17 раз с последующим таким же резким снижением, а в 2009 г. он вернулся к исходному уровню (рис. 1.13).

Необходимо отметить, что стремительный рост первичной инвалидности ликвидаторов, среди которых большинство является жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области, происходил на фоне стабильных показателей первичной инвалидности населения трудоспособного возраста Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 1987–1996 гг. До 1991 г. уровни первичной инвалидности ликвидаторов также не отличались от этих показателей, а с 1992 г. начался избирательный рост первичной инвалидности ликвидаторов на 73–84% в год. Такой эксплозивный характер динамики любого показателя общественного здоровья является следствием либо импульсного и мощного действия причины, либо исчерпанием всего «горючего» материала. Учитывая численное основание (4642 случаев инвалидности), случайность этого явления полностью исключается, также как и исчерпаемость «горючего» материала (инвалидами признаны 42,8% ликвидаторов).



Рис. 1.13. Динамика первичной инвалидности ликвидаторов из Северо-Западного региона России в 1987–2009 гг. (на 1000 чел.-лет)

По опыту других исследований можно предположить, что в основе такой динамики инвалидности лежит социальный фактор (изменение системы диспансеризации, введение новых льгот и т. п.). Так, по данным Главного бюро МСЭ по Санкт-Петербургу, уровень первичной инвалидности взрослого населения только за 2007 г. вырос на 53%. Такой пиковый рост инвалидности специалисты бюро МСЭ связывают с изменениями в Федеральном законе «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» (О положении..., 2011).

Анализ нормативной базы по медико-социальной защите ликвидаторов показал, что до 1995 г. любая причина инвалидности у ликвидаторов 1986 и 1987 гг. участия, установленная ВТЭК, в безусловном порядке связывалась с воздействием радиационного фактора, а значит, обеспечивала соответствующий уровень социальной защиты участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. С 1995 по 1999 г. причинная связь заболевания (инвалидности) устанавливалась, согласно перечню заболеваний, окончательно утвержденному совместным приказом Минздрава РФ и Министерства труда и социального развития РФ № 198/85 от 26.05.99 «О перечне заболеваний, связанных с выполнением работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС». Согласно этому перечню, связь с выполнением работ в зоне ЧАЭС устанавливается только с лучевыми поражениями и злокачественными новообразованиями.

Подтверждением выраженного влияния социального фактора на уровень инвалидности ликвидаторов служат результаты анализа структуры инвалидности по тяжести. Так, среди признанных инвалидами ликвидаторов преобладали лица с третьей группой инвалидности (55%), доля которых превышала таковые у населения Ленинградской области и Санкт-Петербурга в 4,4 и 5,5 раза, соответственно ( $P < 0,0001$ ). Для этих территорий, также как и для населения страны, самой многочисленной является вторая группа инвалидности, на которую в структуре приходится 70 и 84% соответственно.

К указанному следует добавить, что доля инвалидов первой группы (самой тяжелой) среди ликвидаторов составила 2%, что в 8,5 и 3 раза меньше, чем аналогичный показатель у населения Ленинградской области и Санкт-Петербурге. Преобладание в структуре инвалидов третьей группы характерно для ликвидаторов, проживающих на всех территориях региона (рис. 1.14). При этом наибольший удельный вес инвалидов третьей группы зафиксирован у ликвидаторов из Ленинградской области ( $P = 0,001$ ).

Анализ динамики первичной инвалидности ликвидаторов на различных территориях региона (рис. 1.15) позволил сделать два основных вывода:

- имеет место принципиально сходный рост первичной инвалидности на всех территориях с одновременным достижением максимума и спадом инвалидности, подтверждающие влияние социального фактора на это явление;
- различные сроки начала подъема инвалидности (1991 г. — в Ленинградской области; 1992 г. — в Санкт-Петербурге и Новгородской области; 1995 г. — в Псковской области), различная интенсивность роста показателей на изучаемых территориях, практическое отсутствие подъема инвалидности у ликвидаторов из Калининградской области являются следствием влияния на инвалидность местных причинных факторов нерадиационной природы.

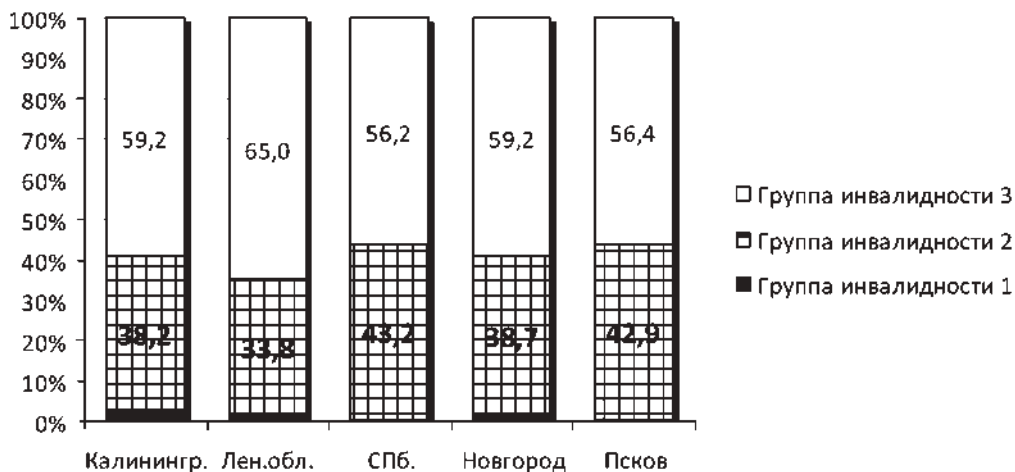


Рис. 1.14. Структура общей инвалидности ликвидаторов, проживающих на различных территориях региона, по степени тяжести за 1987–2009 гг.

Доля ликвидаторов, признанных инвалидами за весь период наблюдения, имеет существенное различие на территориях региона. Так, ее максимальный уровень установлен у ликвидаторов из Ленинградской области, где инвалидами признаны более половины всех состоящих на учете в регистре (рис. 1.16). На других территориях региона показатели уступают таковому в Ленинградской области в 1,2–2,3 раза

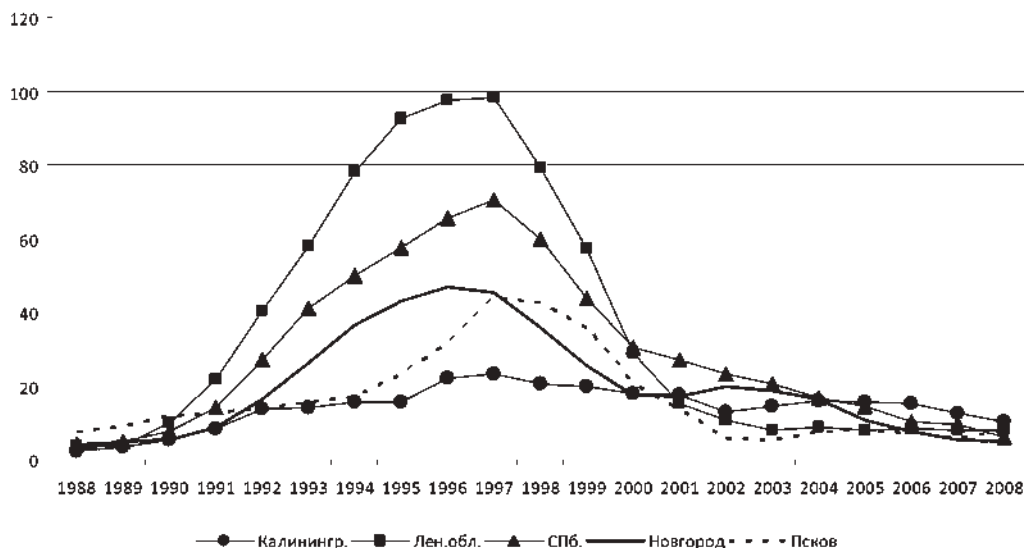


Рис. 1.15. Динамика первичной инвалидности ликвидаторов, проживающих на различных территориях Северо-Западного региона России (скользящая средняя, на 1000 чел.-лет)

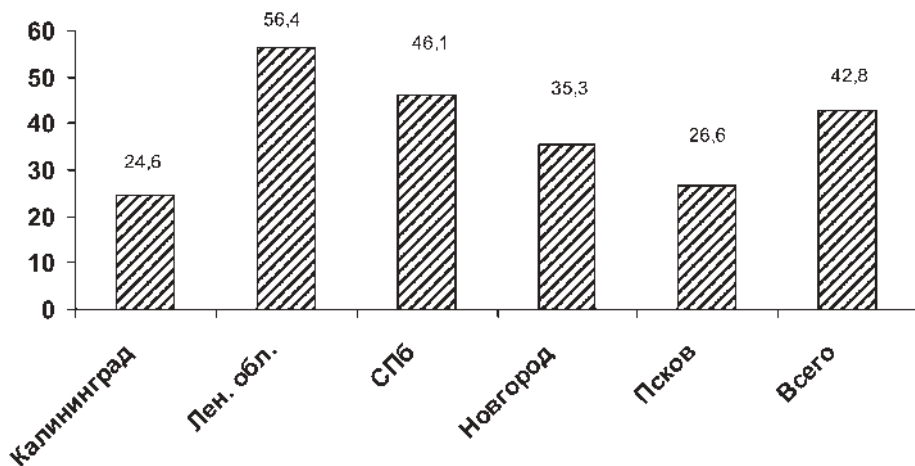


Рис. 1.16. Доля инвалидов среди ликвидаторов, проживающих на различных территориях Северо-Западного региона России

( $P < 0,001$ ). В основе такого различия уровней инвалидности безусловно лежат местные причины нерадикационного характера.

Во все периоды наблюдения (рис. 1.17) ведущей причиной выхода на инвалидность являются БСК, доля которых в последний период достигла почти 70%. Следует отметить, что структура причин выхода на инвалидность за время наблюдения существенно изменилась. Так, до 1995 г. второе и последующие места занимали

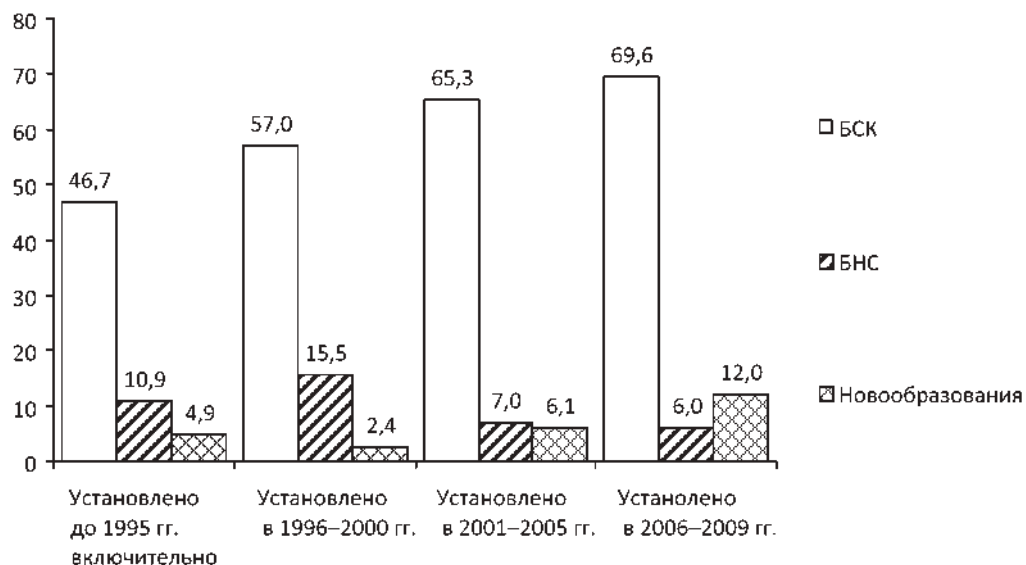


Рис. 1.17. Удельный вес болезней ведущих классов в структуре первичной инвалидности ликвидаторов из Северо-Западного региона России в 1987-2009 гг. (%)

БНС, БОП, психические расстройства, БКМС, доли которых в структуре первичной инвалидности составляли от 10,9 до 6,7%.

В последующие периоды (1996–2000 гг.; 2001–2005 гг. и 2006–2009 гг.) происходил последовательный рост удельного веса БСК и снижение доли всех перечисленных выше классов болезней. Исключение составили только злокачественные новообразования, которые в 2006–2009 гг. вышли на второе место среди причин первичной инвалидности. (Заболееваемости участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС злокачественными новообразованиями посвящен раздел 1.5.)

Сравнительный анализ структуры причин инвалидности за весь период времени выявил выраженные отличия территорий региона ( $P < 0,0001$ ). Так, среди ликвидаторов из Санкт-Петербурга, признанных инвалидами, в 71,4% случаев инвалидность была обусловлена БСК (рис. 1.18). Доля этой причины инвалидности на других территориях региона была в 1,5–2,1 раза меньше, в том числе и в 1,6 раза меньше в Ленинградской области, окружающей Санкт-Петербург со всех сторон. Второе место в структуре инвалидности на всех территориях, кроме Санкт-Петербурга, занимают БНС и их доля в структуре инвалидности ликвидаторов из Ленинградской области превысила таковую в Санкт-Петербурге в 6,8 раза. У ликвидаторов из Новгородской области второй по значимости причиной инвалидности являются БКМС, а в Псковской области доля БКМС и БНС оказалась одинаковой.

При поиске причинно-следственных связей очень важным является анализ временной зависимости следствия (заболеваемости, инвалидности, смертности и др.) от действия причины. Изучение времени установления инвалидности показало выраженные различия этого признака на сопоставляемых территориях Северо-Западного региона России ( $P < 0,0001$ ) (рис. 1.19).

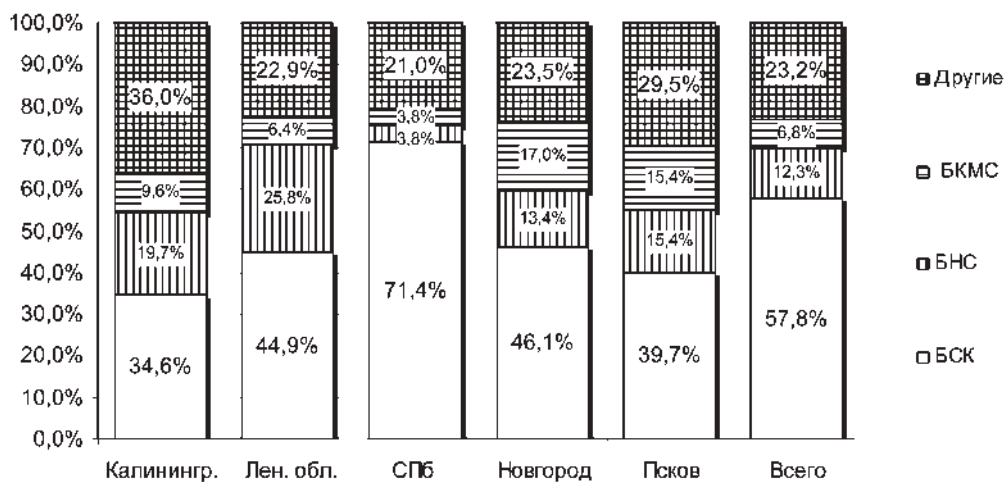


Рис. 1.18. Структура причин первичной инвалидности ликвидаторов, проживающих на различных территориях Северо-Западного региона России

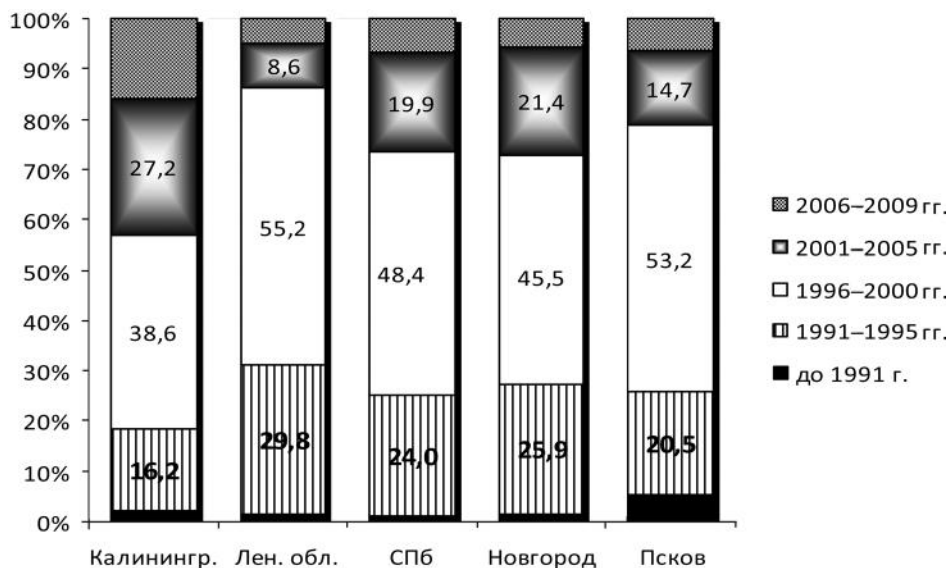


Рис. 1.19. Структура первичной инвалидности ликвидаторов по периодам наблюдения

Так, среди ликвидаторов из Ленинградской области установление инвалидности шло опережающими темпами по сравнению с другими территориями региона: самая большая доля от всех выявленных инвалидов в 1991–1995 гг. и в 1996–2000 гг. отмечена в Ленинградской области. В отличие от этого в Калининградской области установление инвалидности у ликвидаторов шло с определенным отставанием: доля выявленных инвалидов в 2001–2005 гг. оказалась в 1,3–3,2 раза, а 2006–2009 гг. в 2,4–3,1 раза больше, чем на других территориях. Структура этого признака в Санкт-Петербурге, Новгородской и Псковской областях оказалась принципиально близкой и заняла промежуточное положение.

Анализ дозовой зависимости показал, что самый высокий уровень инвалидности достигнут у ликвидаторов, получивших дозу внешнего облучения 20 сЗв и более, их уровень в 1,2 раза превысил таковой у получивших дозу от 5,1 до 19,9 сЗв ( $P < 0,001$ ) и в 1,4 раза — у получивших дозу до 5 сЗв ( $P < 0,001$ ) (рис. 1.20).

Среди участников аварийно-восстановительных работ на ЧАЭС в 1986 г. инвалидами на конец 2009 г. признаны 45,8%, что 1,2 и 1,6 раза больше ( $P < 0,001$ ), чем среди участников работ в 1987 г. и в более поздние годы (рис. 1.21).

Необходимо напомнить, что различие показателей инвалидности ликвидаторов по территориям достигло 2,3 раза, т. е. было значительно большим, чем различие уровня инвалидности между минимальной и максимальной дозовой группами, а также между наиболее неблагоприятным по условиям труда 1986 г. и 1988–1990 гг.

В 1998–1999 гг. имело место снижение инвалидности по всем причинам, но наиболее интенсивным оно было по причине психических расстройств (в 14,4 раза). По причинам БНС снижение произошло в 7,9 раза, по БОП — в 6,5 раза. Из других распространенных причин инвалидности практически на том же уровне остались



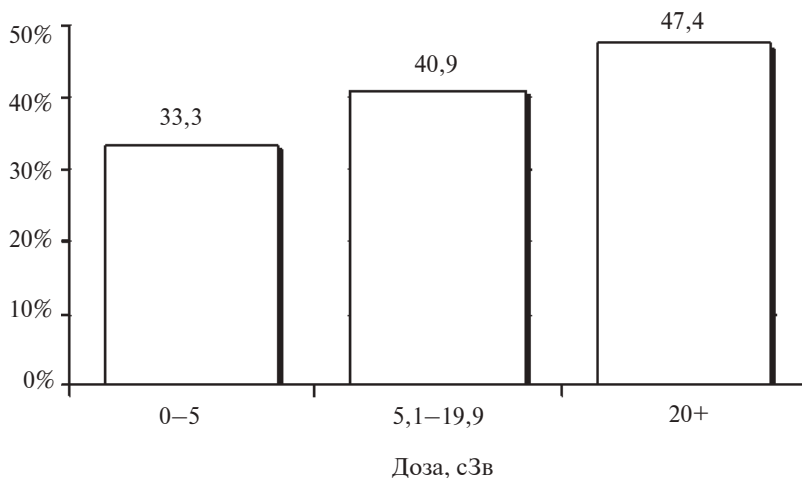


Рис. 1.20. Инвалидность ликвидаторов из Северо-Западного региона России, получивших различную дозу внешнего облучения

только показатели инвалидности от злокачественных новообразований (снижение в 1,5 раза). Следует отметить, что выход на инвалидность в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы — самой частой причиной инвалидности — снизился в 3,1 раза (рис. 1.22).

Помимо интенсивности после снижения произошло выраженное изменение ( $P < 0,001$ ) структуры инвалидности по сравнению с периодом подъема инвалидности (рис. 1.23). Так, среди ведущих причин доля БОП, БНС, психических расстройств

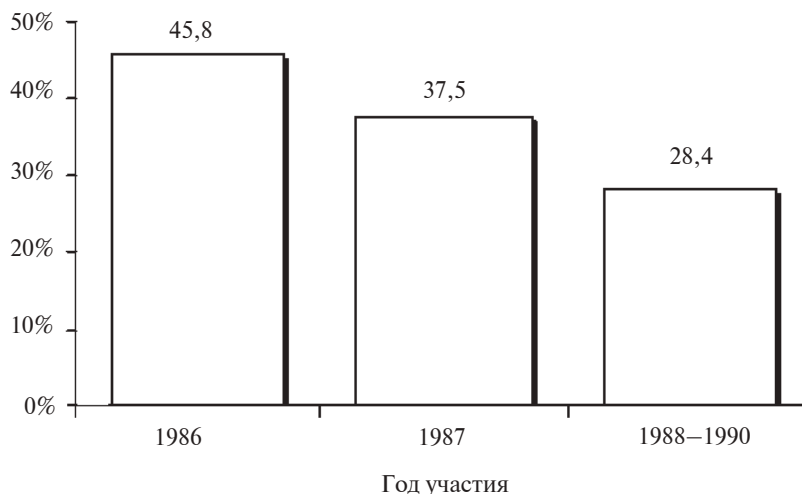


Рис. 1.21. Инвалидность ликвидаторов из Северо-Западного региона России в зависимости от времени участия в работах на ЧАЭС

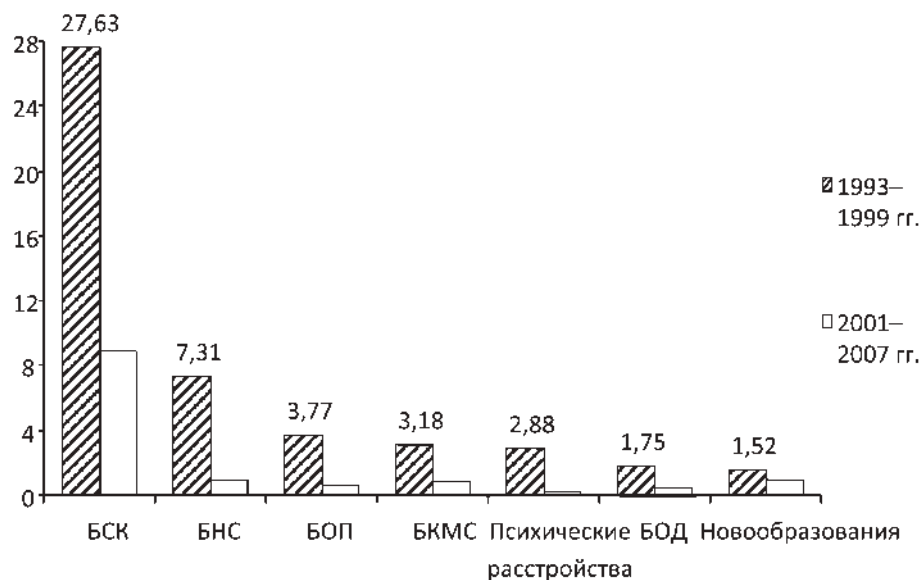


Рис. 1.22. Показатели первичной инвалидности ликвидаторов из Северо-Западного региона России по причинам инвалидности в годы подъема и спада инвалидности (на 1000 чел.-лет)

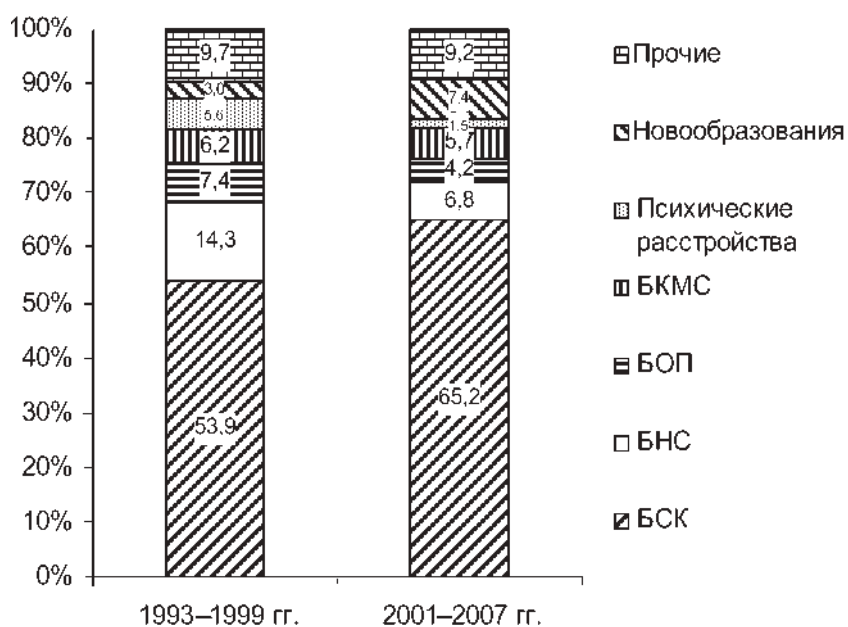


Рис. 1.23. Структура причин первичной инвалидности ликвидаторов в 1993–1999 гг. и 2001–2007 гг.

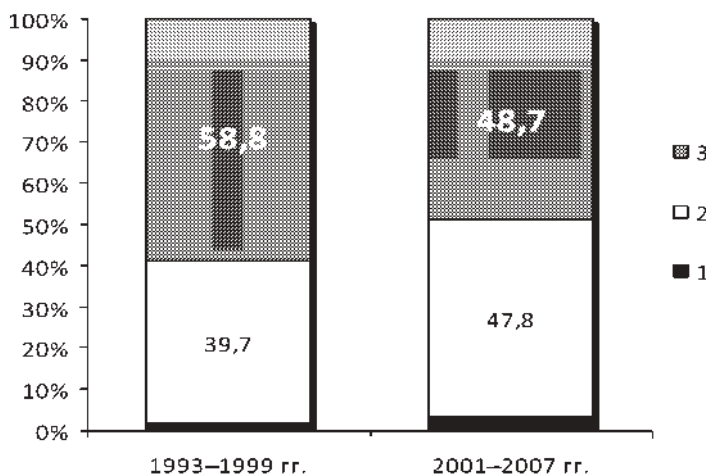


Рис. 1.24. Структура первичной инвалидности ликвидаторов по тяжести в 1993–1999 гг. и 2001–2007 гг.

уменьшилась в 1,8–3,7 раза, а БСК и злокачественных новообразований увеличилась в 1,2 раза и 2,5 раза соответственно.

Также вместе со снижением уровня инвалидности произошло изменение структуры инвалидности по тяжести, проявившееся снижением доли инвалидов третьей группы в 1,2 раза и ростом доли инвалидности второй и первой групп в 1,2 и 2,3 раза ( $P < 0,005$ ) соответственно (рис. 1.24).

Таким образом, эпидемиологический анализ интенсивности, структуры, динамики и тяжести инвалидности у ликвидаторов, проживающих на территории Северо-Западного региона России, за 1987–2009 гг. позволил установить, что:

- имеются выраженные различия частоты, динамики и структуры тяжести инвалидности по территориям;
- имеющаяся дозовая зависимость инвалидности оказывает значительно более слабое действие на уровни инвалидизации ликвидаторов, чем влияние местных причинных факторов нерадиационной природы;
- выраженное изменение структуры первичной инвалидности по причинам и тяжести инвалидности в годы снижения инвалидности указывает на изменение спектра причин, обуславливающих этот процесс.

#### 1.4. СМЕРТНОСТЬ

За весь период наблюдения с 1987 по 2009 г. из общей численности ликвидаторов, проживающих в Северо-Западном регионе России, умер каждый пятый ликвидатор (21%). При этом не установлено зависимости уровня смертности от полученной дозы внешнего облучения: показатели в дозовых группах 0–5; 5,1–19,9 и 20 сЗв и более оказались практически идентичными: 23,1; 23,9 и 23,6% соответственно. Вместе с тем необходимо указать, что среди ликвидаторов с отсутствующей дозой показатель был заметно ниже — 16,6%.

В зависимости от года участия в аварийно-восстановительных работах на ЧАЭС также не выявлено различий уровней смертности. Более того, показатель участников работ в 1986 г. оказался даже несколько ниже (20,9%), чем у участников 1987 г. и 1988–1990 гг. (22,0 и 21,6% соответственно).

В то же время показатели смертности ликвидаторов, проживающих на различных территориях региона, имели более выраженные отличия, чем от полученной дозы внешнего облучения и года участия в работах на ЧАЭС. Как следует из рис. 1.25, среднегодовой уровень смертности ликвидаторов за весь период наблюдения, установленный в Санкт-Петербурге, оказался ниже таковых на остальных территориях региона в 1,6–1,8 раза ( $P < 0,0001$ ).

На всех пяти территориях региона по состоянию на 2009 г. ведущей причиной смерти ликвидаторов явились БСК, на долю которых приходится от 33,7 до 48,8% всех случаев смерти. Однако надо указать на выраженное отличие структуры смертности ликвидаторов на сопоставляемых территориях. Так, в Калининградской области доля умерших от травм и отравлений оказалась равной таковой от БСК, в то время как на остальных территориях региона доля БСК была больше в 1,7–2,6 раза (рис. 1.26).

Удельный вес в структуре умерших от травм и отравлений в Калининградской области был выше таковых на других территориях региона в 1,3–1,7 раза, а доля умерших от онкологических заболеваний ликвидаторов из Санкт-Петербурга превысила аналогичные показатели на других территориях региона в 1,3–1,8 раза. Дополнительно следует отметить, что до последних лет в Калининградской области ведущей причиной смерти были травмы и отравления (39,4%), а БСК заметно уступали (27,3%).

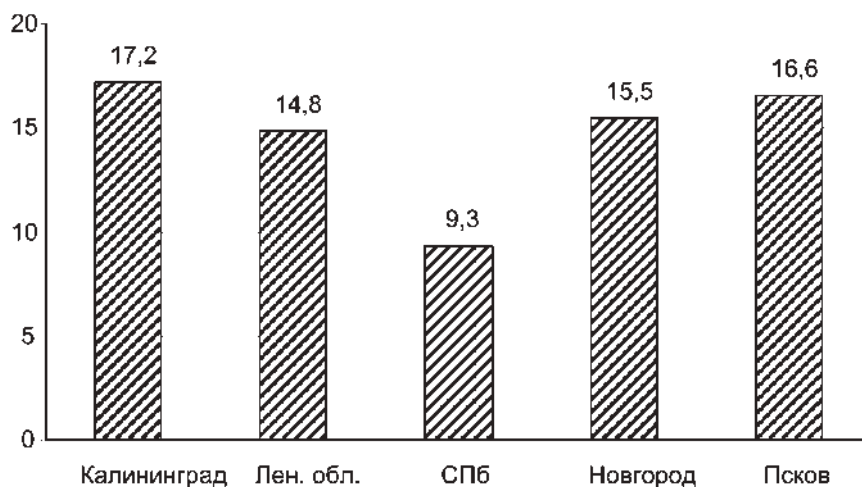


Рис. 1.25. Среднегодовые уровни смертности ликвидаторов, проживающих на различных территориях Северо-Западного региона, за 1987–2009 гг. (на 1000 чел.-лет)

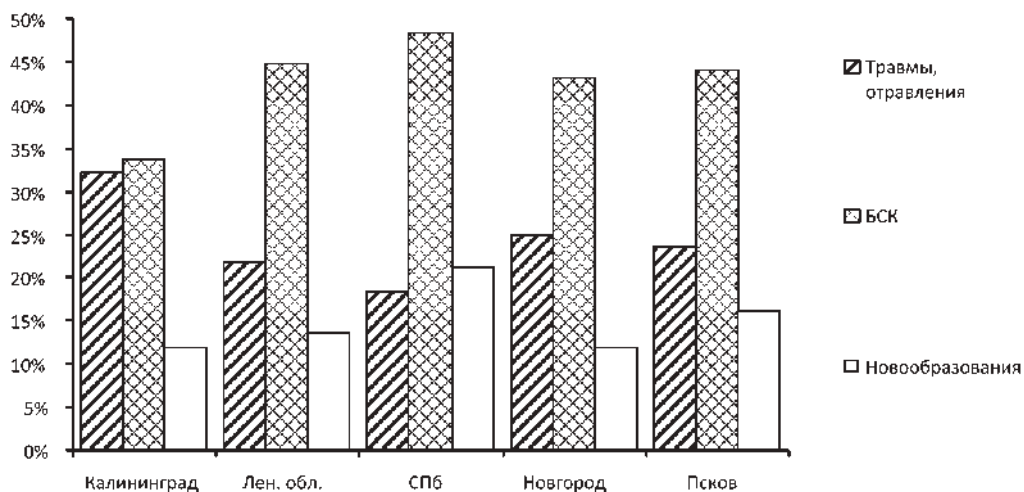


Рис. 1.26. Удельные веса ведущих причин смерти ликвидаторов на различных территориях Северо-Западного региона

Изучение такого показателя, как средний возраст наступления смерти, показало, что самым высоким этот показатель был у ликвидаторов из Санкт-Петербурга — 53,1 года, что в среднем на 1,3–5,1 года больше, чем на других территориях региона ( $P < 0,0001$ ). Самый ранний возраст наступления смерти установлен у ликвидаторов из Калининградской и Новгородской областей (48,0 и 48,8 лет соответственно). Также равными между собой оказались эти показатели в Ленинградской и Псковской областях — 51,7 и 51,8 года.

Анализ динамики среднего возраста умерших ликвидаторов, проживавших на различных территориях региона, показал, что на протяжении почти всего периода наблюдения смертность ликвидаторов из Санкт-Петербурга наступала в более старшем возрасте, чем у ликвидаторов на остальных территориях. И наоборот, средний возраст наступления смерти у ликвидаторов из Калининградской области был самым низким (рис. 1.27).

При раздельном анализе среднего возраста наступления смерти от отдельных ведущих причин также установлены заметные различия изучаемых территорий. Так, ликвидаторы в Санкт-Петербурге умирали от БСК и злокачественных новообразований на 1,1–5,9 лет позже, чем на остальных территориях региона (рис. 1.28).

Приведенные результаты изучения среднего возраста смерти ликвидаторов с большой долей вероятности указывают на различную эффективность спецдиспансеризации и лечебных мероприятий на территориях Северо-Западного региона России.

При сопоставлении динамики смертности ликвидаторов из двух соседних территорий установлен автономный характер динамики в Санкт-Петербургской и Ленинградской области на протяжении большинства лет наблюдения. При этом различие показателей в отдельные годы достигало 4 раз (рис. 1.29).

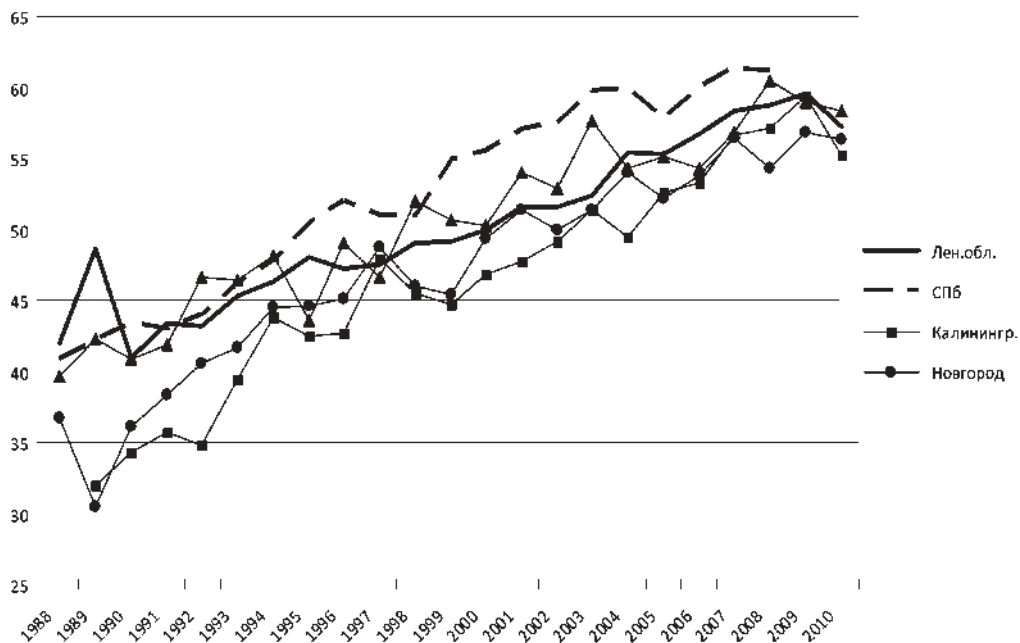


Рис. 1.27. Динамика среднего возраста умерших ликвидаторов на различных территориях Северо-Западного региона (лет)

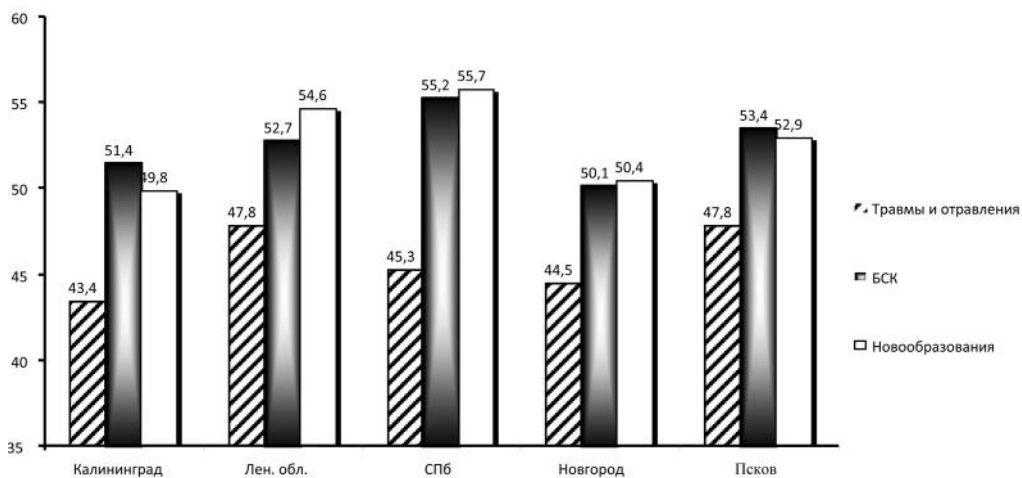


Рис. 1.28. Средний возраст умерших от основных причин ликвидаторов на различных территориях Северо-Западного региона (лет)

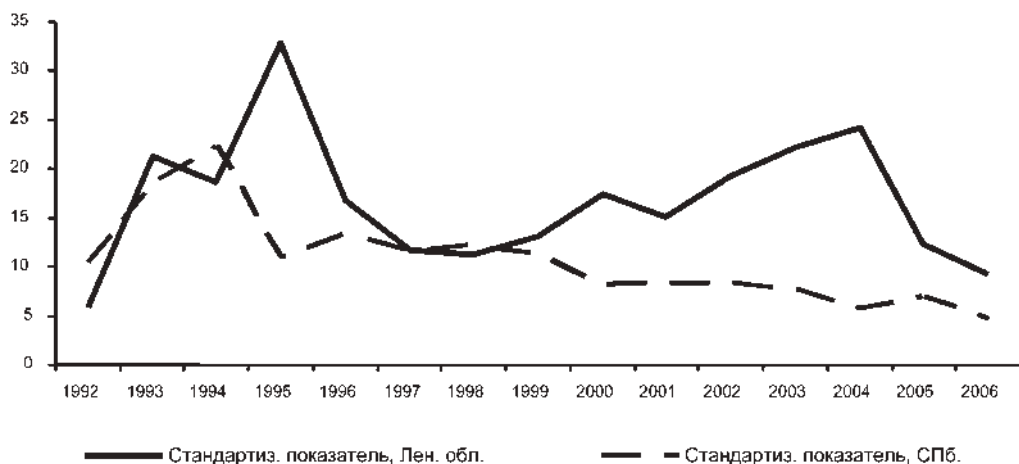


Рис. 1.29. Динамика смертности ликвидаторов из Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 1992–2006 гг. (стандартизированные по возрасту показатели на 1000 чел.-лет)

Столь выраженные различия в уровнях смертности на этих территориях могут быть обусловлены не только местными неблагоприятными условиями, но и неполным учетом всех случаев смерти. Изучение этого вопроса является отдельной задачей.

### 1.5. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

После аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. проблема злокачественных новообразований приобрела для России особую актуальность, поскольку воздействию радиационного фактора разной интенсивности в России подверглось 2,4 млн чел., в том числе около 190 000 участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

До аварии на ЧАЭС оценка радиационного риска во многом базировалась на результатах эпидемиологического наблюдения за перенесшими бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки. Однако средняя полученная доза для этих лиц составила 220 мГр, т. е. была в 2,2 раза больше, чем у ликвидаторов (100 мГр) (Кашеев В.В., 2009). Из 88,5 тысяч жителей Хиросимы и Нагасаки, наблюдаемых в японском радиационном регистре, умерло от онкологических заболеваний 4863 чел., и только в 9% случаев (426 чел.) была доказана их связь с радиационным воздействием (Иванов В., Цыб А., 2009). При этом не было зафиксировано ни одного случая рака при полученной дозе облучения менее 200 мЗв (Darby S. et al., 1987).

По данным НРЭР, онкологическая заболеваемость ликвидаторов с 1992 по 2006 г., стандартизированная по полу и возрасту, превысила таковую мужского населения России в 1,2 раза. В то же время заболеваемость злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов и легких ликвидаторов 1986–1987 гг. участия в работах на ЧАЭС (средняя доза внешнего облучения 128 мГр) в эти же годы превысила контрольный уровень мужского населения России на 30% (Кашеев В.В., 2009).

Известно, что среди радиогенных злокачественных новообразований (ЗН) лейкемия имеет максимальный радиационный риск и минимальный латентный период. Так, максимальное число избыточных смертных случаев вследствие радиационно-индуцированных раков имеет место через 9–12 лет, а лейкозов — через 3–5 лет после облучения (ИРС, 1991).

К этой информации необходимо подходить взвешенно, поскольку уже начиная с 1986 г. среди ликвидаторов регистрировались случаи ЗН, в том числе аденокарцином желудка, формирование которых в среднем происходит за 10 лет (Blarmy R.W. et al., 1992). Это обстоятельство позволяет предположить, что ряд ликвидаторов участвовали в работах на ЧАЭС, находясь в латентном периоде онкологического заболевания (Исмаилова А.Р., 2004) и их заболевание не имеет никакого отношения работам в зоне ЧАЭС.

Сопоставление заболеваемости лейкозами в двух дозовых группах ликвидаторов: до 150 мГр и более 150 мГр показало, что в первые 10 лет (1986–1996 гг.) показатель второй группы оказался в 2,2 раза выше, а в последующие годы различие показателей отсутствовало (Иванов В., Цыб А., 2009). Авторы сделали вывод о том, что к группе риска развития лейкозов необходимо отнести ликвидаторов, получивших дозу более 150 мГр, а время риска у них ограничено первыми 10 годами после облучения.

В отличие от приведенного выше, группа из 200 международных экспертов в первые 4 года после аварии на ЧАЭС (Cardis E. et al., 1996) и в более поздние сроки (Иванов В.К. и др., 2007) не выявила нарастания частоты лейкозов у населения на загрязненных территориях России, Украины и Белоруссии. При этом большинство населения в этих районах получило дозу от 5 до 10 мЗв.

Заболеваемость раком щитовидной железы населения, проживающего на загрязненных территориях России, в 1991–2003 гг. по сравнению с 1982–1990 гг. выросла во всех возрастных группах мужчин и женщин в 2–3 раза, а у детей — более чем в 10 раз (Иванов В., Цыб А., 2009).

При анализе литературы о смертности ликвидаторов от ЗН обратили на себя внимание два факта:

- смертность от ЗН не превышает контрольный национальный уровень (Кашеев В.В., 2009);
- противоположные суждения о наличии дозовой зависимости смертности от ЗН (Кашеев В.В., 2009) и, наоборот, более высокая ( $P < 0,05$ ) частота летальных исходов при полученной дозе менее 10 сЗв, по сравнению с показателями в группах 10–20 сЗв и более 20 сЗв (Хрисанфов С.А., 2010).

Таким образом, анализ имеющихся в литературе результатов изучения ЗН у ликвидаторов свидетельствует о необходимости продолжения исследований, в том числе эпидемиологического плана, с целью оценки наиболее тяжелых медико-биологических последствий участия в работах на ЧАЭС.

Заболеваемость ЗН ликвидаторов из Санкт-Петербурга выросла с 1990 по 2009 г. в 4,5 раза. При этом уровни заболеваемости этими болезнями в последние годы (2004–2009 гг.) на территориях региона оказались чрезвычайно близкими: от 3,9 до 6,0 на 1000.

Следует отметить, что рост распространенности ЗН среди ликвидаторов из Санкт-Петербурга был в 1,8–2,1 раза более интенсивным, чем среди ликвидаторов



из остальных территорий региона. При этом не выявлено соответствия между уровнями заболеваемости ЗН ликвидаторов и населения соответствующих территорий ( $P = 0,03$ ;  $P > 0,05$ ). В структуре ЗН у ликвидаторов и мужского населения заметно выделялись заболевания органов пищеварения (33,3 и 30,9% соответственно) и дыхания (25,5 и 26,3% соответственно). Удельный вес остальных локализаций ЗН колебался от 0,2 до 7,8%. Однако структура ЗН у ликвидаторов имела и важные различия с таковой мужского населения России: доля заболеваний лимфоидной ткани у ликвидаторов оказалась больше в 1,6 раза ( $P < 0,05$ ), а щитовидной железы — в 4,9 раза больше ( $P < 0,05$ ), чем в структуре ЗН мужского населения России. Вместе с тем следует особо отметить, что на отдельных территориях региона выявлены существенные различия. Так, в Санкт-Петербурге и Новгородской области доля ЗН органов пищеварения была больше, чем органов дыхания, в 1,8 и 1,6 раза соответственно; в Ленинградской и Калининградской областях удельные веса ЗН этих двух систем оказались практически одинаковыми, а в Псковской области первое место в структуре заняли БОД, доля которых в 1,5 раза превысила таковую ЗН органов пищеварения.

Помимо указанного:

- средний возраст на момент выявления ЗН у ликвидаторов из Санкт-Петербурга оказался на 3,3—7,5 лет больше, чем на остальных территориях региона;
- средняя продолжительность «инкубационного» периода (от момента участия в работах до выявления заболевания) у ликвидаторов из Псковской области оказалась короче на 2,0—3,4 года, чем у ликвидаторов из других территорий региона;
- различие показателей смертности ликвидаторов от ЗН на сопоставляемых территориях достигают 1,6 раза (от 40,8% в Новгородской области до 25,7% — в Ленинградской области);
- средняя продолжительность жизни ликвидаторов после выявления заболевания на изучаемых территориях варьирует от 10,8 (Псковская область) до 15,4 мес. (Ленинградская область);
- средний возраст на момент выявления заболевания ЗН у ликвидаторов из Санкт-Петербурга оказался на 5,1—8,1 лет больше, чем у ликвидаторов из других территорий региона.

Таким образом, приведенные результаты эпидемиологического исследования указывают, с одной стороны, на наличие специфических особенностей ЗН у ликвидаторов из Северо-Западного региона России, с другой — на наличие выраженного влияния на заболеваемость ЗН местных причинных факторов.

В связи с этим для устранения влияния местных факторов и оценки действия радиационного фактора проведен сравнительный анализ заболеваемости ЗН ликвидаторов из Санкт-Петербурга и мужского населения Санкт-Петербурга.

Поскольку возрастная структура ликвидаторов из Санкт-Петербурга и мужского населения Санкт-Петербурга имеет принципиальное отличие (рис. 1.30), использование стандартизированных по возрасту показателей не позволяет в полной мере нивелировать имеющееся различие возрастной структуры.

В этой ситуации для получения сопоставимых показателей имеется только одна возможность — использование повозрастных показателей, которые не характеризуют популяцию в целом, но позволяет объективно оценить различие (или сходство) двух сопоставляемых групп населения.

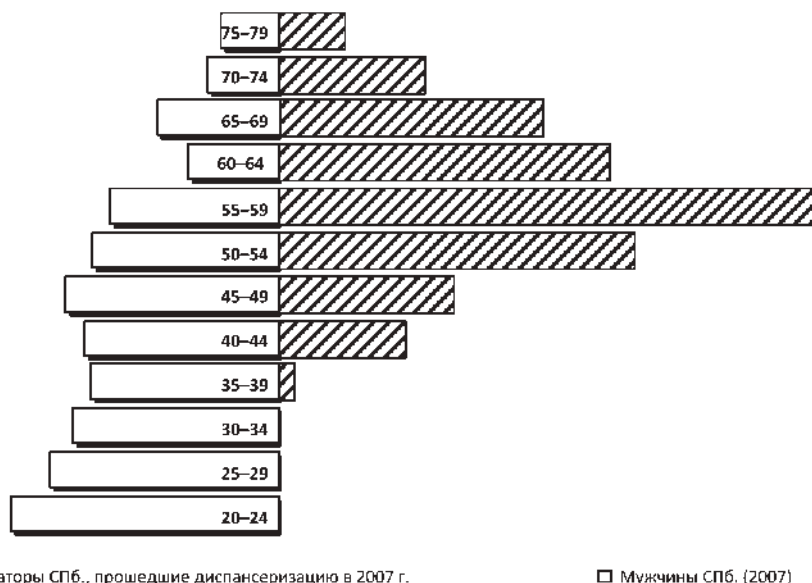


Рис. 1.30. Возрастная структура мужского населения Санкт-Петербурга и ликвидаторов из Санкт-Петербурга в 2007 г.

Сравнительный анализ структуры ЗН по группам болезней проведен на самой многочисленной среди ликвидаторов возрастной группе (50–69 лет) за два последних года (рис. 1.31). При этом установлено, что сопоставляемые структуры не имеют статистически значимых различий ( $P > 0,05$ ), что свидетельствует о принципиальном сходстве причинных факторов, формирующих заболеваемость ликвидаторов и мужского населения Санкт-Петербурга в этом возрастном диапазоне. Ведущей локализацией ЗН является желудочно-кишечный тракт, доля этой локализации в структуре превышает таковую онкологических заболеваний органов дыхания, идущих на втором месте, в 1,3 раза (30,3 и 25,5% соответственно). Другие локализации уступают более чем в 4 раза, и их показатели очень близки между собой.

Вместе с тем следует обратить особое внимание на частоту заболеваний лиц сопоставляемых групп такими специфическими для чернобыльской ситуации заболеваниями, как рак щитовидной железы и острые лейкозы.

Несмотря на малочисленность этих случаев, и в связи с этим отсутствием статистически значимых различий тем не менее стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости раком щитовидной железы у ликвидаторов оказался в 6,6 раза больше, а острыми лейкозами — в 2,6 раза больше, чем у мужского населения Санкт-Петербурга (рис. 1.32). Эти результаты подтверждены другими исследованиями, установившими на большом массиве наблюдений статистически значимое превышение заболеваемости ликвидаторов лейкозами и раком щитовидной железы над заболеваемостью населения (Кашеев В.В., 2009; Иванов В. и др., 2006; Исмаилова А.Р., 2004; Хрисанфов С.А., 2010).

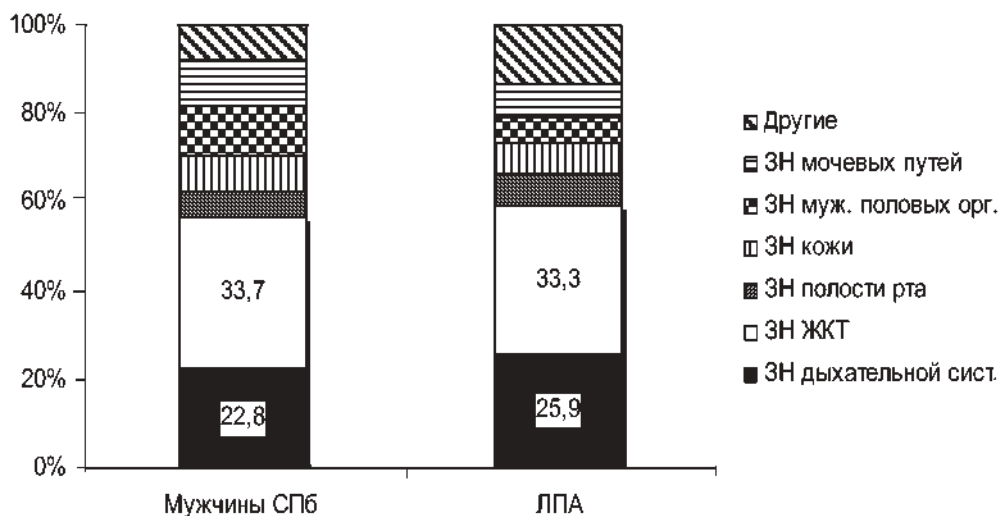


Рис. 1.31. Структура ЗН мужского населения Санкт-Петербурга и ликвидаторов из Санкт-Петербурга в возрастной группе 50–69 лет в 2008–2009 гг.

Сопоставление частоты заболеваемости ЗН мужского населения Санкт-Петербурга и ликвидаторов из Санкт-Петербурга в самых представительных по численности возрастных группах выявило равенство показателей в возрастных группах 40–44 и 50–54 лет ( $P > 0,05$ ), превышение частоты ЗН у ликвидаторов в 3 возрастных группах (45–49 лет, 55–59 лет и 60–64 лет) в 1,5 раза и 2,4 раза ( $P < 0,05$ ). И наоборот, превышение показателя мужчин Санкт-Петербурга в возрасте 65–59 лет в 2,1 раза ( $P < 0,05$ ; рис. 1.33).

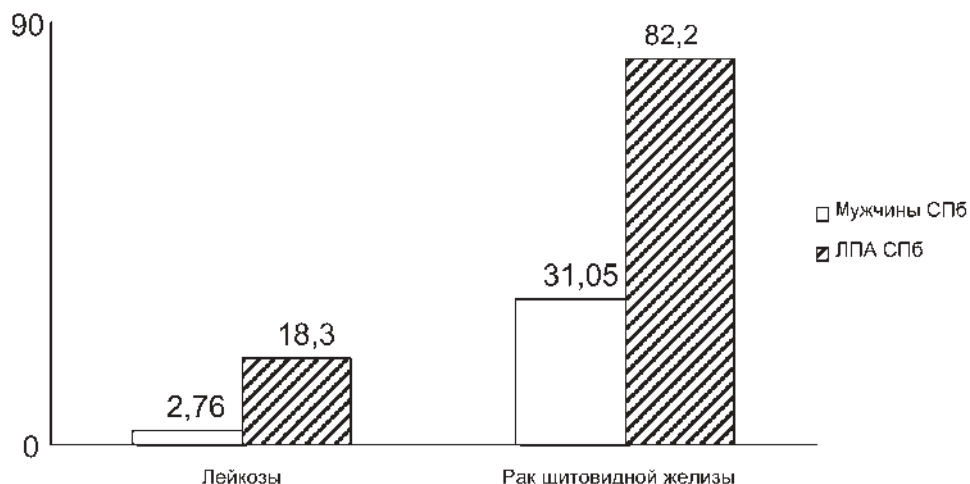


Рис. 1.32. Заболеваемость острыми лейкозами и раком щитовидной железы ликвидаторов из Санкт-Петербурга и мужского населения Санкт-Петербурга (на 100 000)

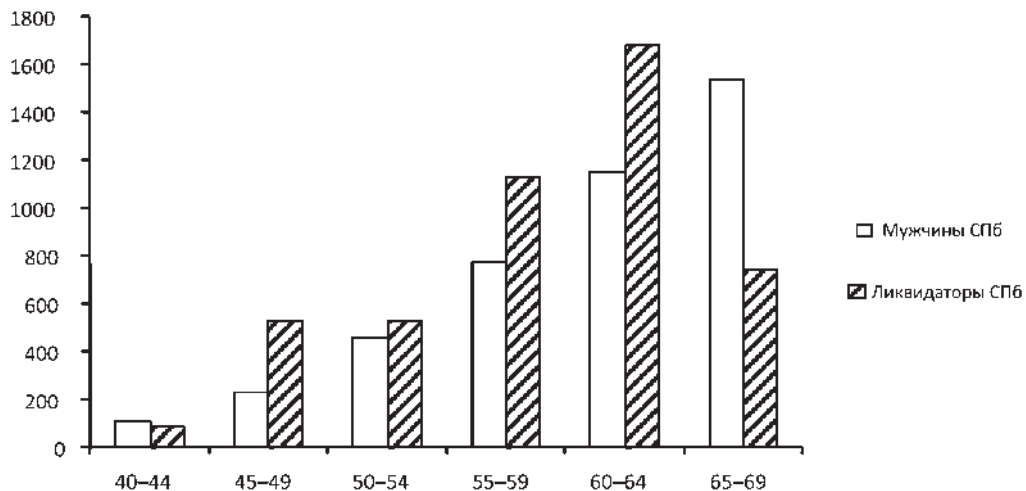


Рис. 1.33. Повозрастная заболеваемость ЗН мужского населениями Санкт-Петербурга и ликвидаторов, проживающих на территории Санкт-Петербурга (усредненные показатели за 2004–2009 гг. на 100 000)

Применительно к ликвидаторам на ЧАЭС большой интерес представляет частота ЗН в зависимости от полученной дозы внешнего облучения. Установлено, что заболеваемость болезнями этого класса ликвидаторов самой большой дозовой группы (20 сЗв и более) оказалась в 1,1 и 1,5 раза больше ( $P < 0,05$ ), чем в средней и наименьшей дозовой группах (рис. 1.34).

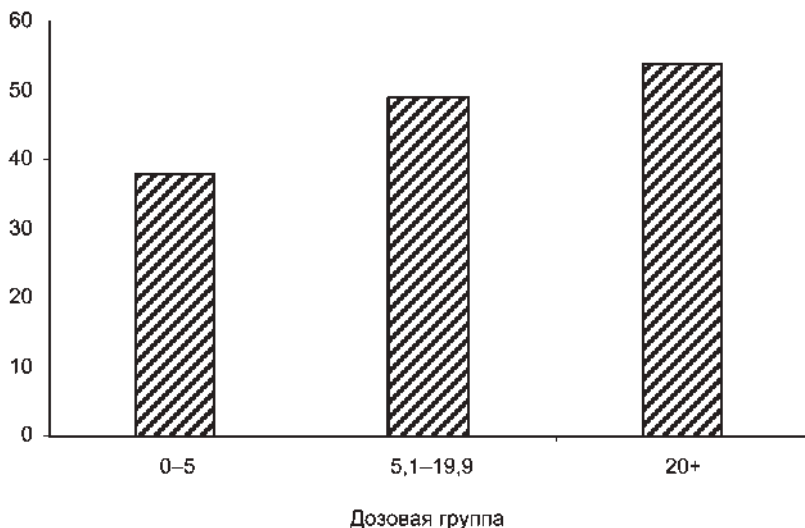


Рис. 1.34. Заболеваемость ЗН ликвидаторов в зависимости от полученной дозы внешнего облучения (на 1000)

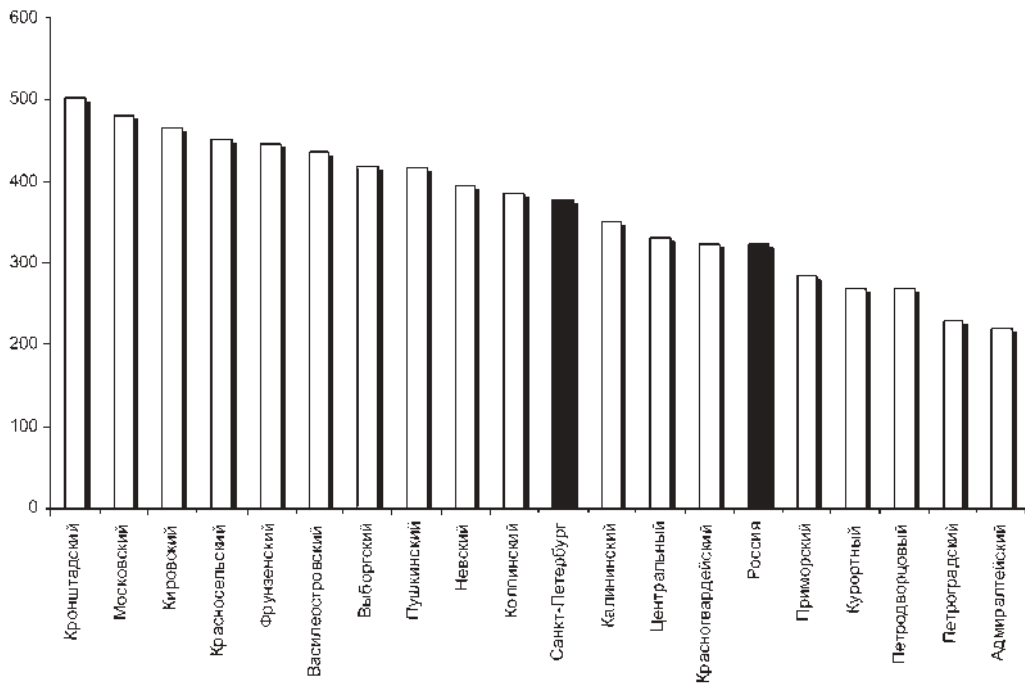


Рис. 1.35. Заболеваемость мужчин Санкт-Петербурга ЗН в 2006 г. (на 100 000)

Для правильного восприятия влияния полученной дозы на заболеваемость ЗН проведен сравнительный анализ заболеваемости по административным территориям Санкт-Петербурга (сведения взяты из работы Мерабишвили В.М., 2007). Установлено, что в пределах Санкт-Петербурга различие общего показателя заболеваемости ЗН достигает 2,2 раза (рис. 1.35), а ведущих групп (рак желудка и органов дыхания) — 2,7 и 2,8 раза (рис. 1.36 и 1.37).

Таким образом, различия в уровнях заболеваемости ликвидаторов в зависимости от полученной дозы оказались заметно меньше, чем у населения города от района проживания.

Следует отметить, что ранговые места административных районов Санкт-Петербурга по уровням заболеваемости ЗН желудка и органов дыхательной системы в 2006 г. существенно различаются. Так, второе и третье места по заболеваемости раком желудка (Красносельский и Московский районы) сочетаются с седьмым и восьмым местом этих районов по заболеваемости органов дыхания, и, наоборот, второму и третьему месту в заболеваемости органов дыхания (Колпинский и Василеостровский р-ны) соответствуют восьмое и четырнадцатое место по раку желудка. Приведенное позволяет утверждать, что на уровни заболеваемости ЗН оказывают выраженное влияние местные причинные факторы, даже в пределах одного города.

Сравнительный анализ многолетней динамики заболеваемости ЗН ликвидаторов из двух субъектов РФ (Санкт-Петербурга и Ленинградской области) выявил практически автономный их характер (рис. 1.38). Исключение составили лишь

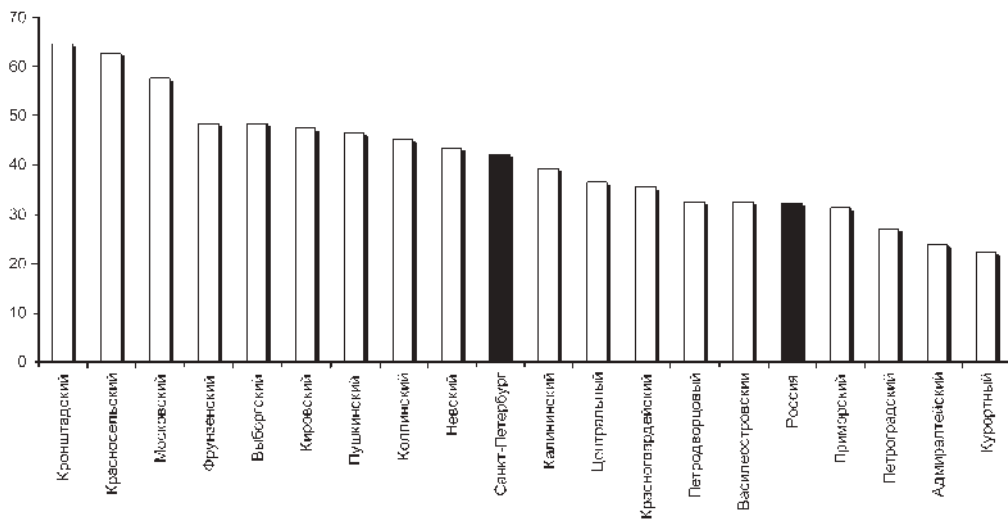


Рис. 1.36. Заболеваемость мужчин Санкт-Петербурга ЗН желудка в 2006 г. (на 100 000)

1991 г. и четыре последние годы наблюдения, когда динамика заболеваемости ликвидаторов из сопоставляемых территорий была синхронной и однородной.

Особый интерес представило сопоставление уровней повозрастных показателей заболеваемости в каждом году наблюдения и динамика этих показателей в последние годы. Отобранный для этого наблюдения период (2000–2009 гг.) обоснован наличием

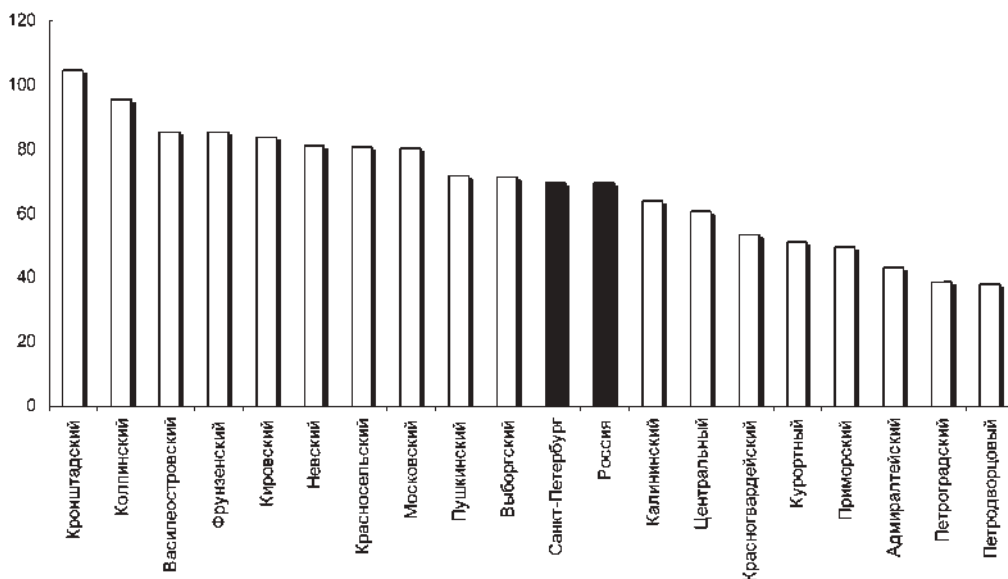


Рис. 1.37. Заболеваемость мужчин Санкт-Петербурга ЗН трахеи, бронхов, легкого в 2006 г. (на 100 000)

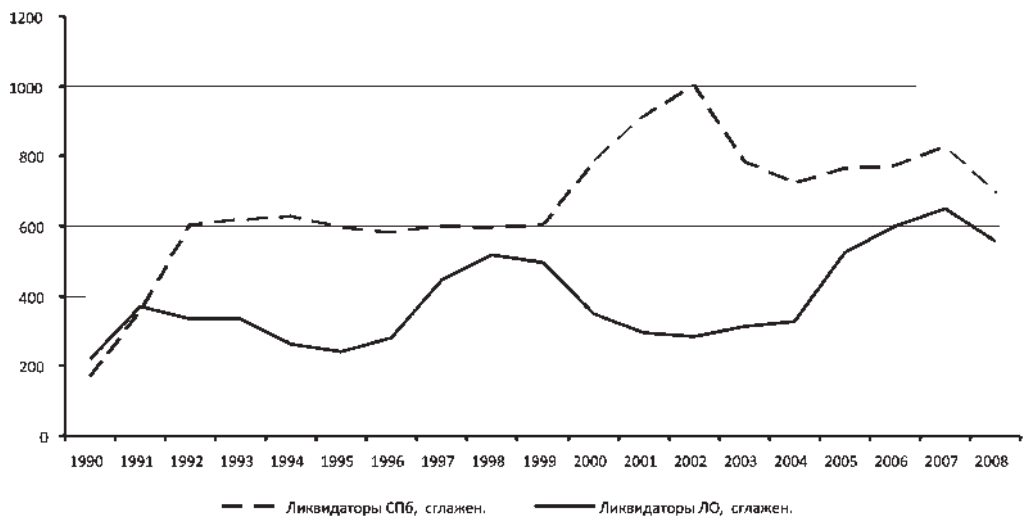


Рис. 1.38. Многолетняя динамика заболеваемости ЗН ликвидаторов, проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области, в 1990–2009 гг. (скользящая средняя, на 100 000)

в нашем распоряжении повозрастных показателей мужчин Санкт-Петербурга по материалам официальной статистической отчетности. В ходе этого исследования установлено, что повозрастные показатели заболеваемости мужчин Санкт-Петербурга характеризуются постоянным уровнем в каждой возрастной группе на протяжении 2000–2005 гг. с последующим избирательным ростом показателей заболеваемости мужчин 60–64 лет в 2008–2009 гг. (рис. 1.39). При этом соотношение групповых показателей во все годы было принципиально близким, а их уровень возрастал пропорционально увеличению возраста от 40–44 лет до 60–64 лет. Выявленное обстоятельство находится в полном соответствии с общеизвестными представлениями о повозрастной заболеваемости ЗН: увеличение показателя заболеваемости в интервале от 30–35 лет до 60–65 лет в 1,5–2 раза в каждой последующей возрастной группе.

Иная ситуация выявлена у ликвидаторов из Санкт-Петербурга, у которых динамика повозрастных показателей в каждой из четырех анализируемых групп за период наблюдения вела себя относительно автономно: снижение показателя заболеваемости у ликвидаторов в возрасте 60–64 лет с 2000 до 2009 г. почти в 5 раз; волнообразная динамика в возрастных группах 45–49 лет; относительно стабильный уровень (с небольшим подъемом в 2007 г.) у ликвидаторов в возрасте 45–49 лет (рис. 1.40).

Изучение структуры ЗН по группам заболеваний (локализациям) в наиболее представительных по численности возрастным группам продемонстрировало отсутствие различия указанных структур не только среди ликвидаторов, но и в сравнении с соответствующими возрастными структурами мужского населения Санкт-Петербурга (рис. 1.41). Выявленное обстоятельство позволяет утверждать, что причинные факторы, обуславливающие заболеваемость ЗН ликвидаторов из Санкт-Петербурга и мужского населения Санкт-Петербурга, не имеют принципиальных различий.

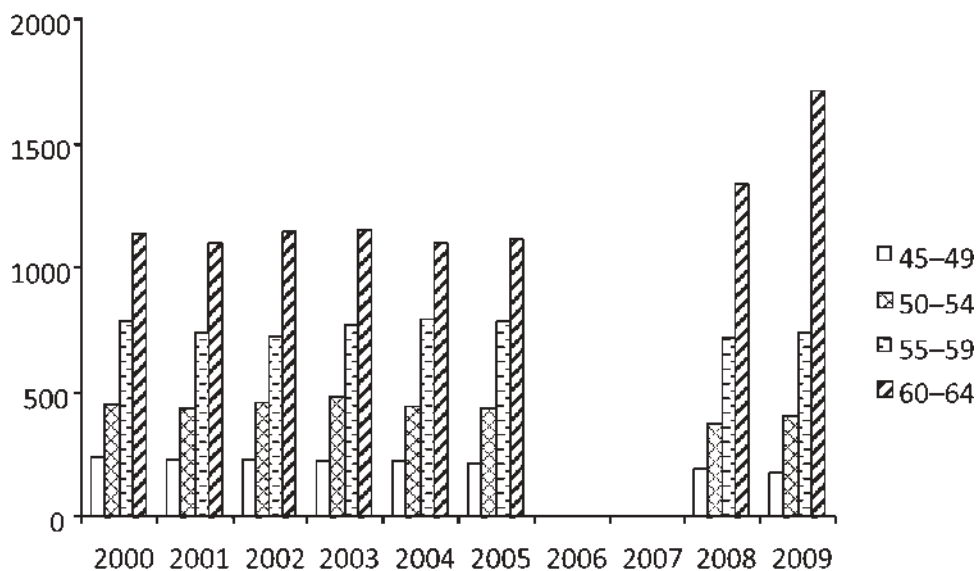


Рис. 1.39. Повозрастная заболеваемость ЗН мужского населения Санкт-Петербурга в 2000–2009 гг. (на 100 000)

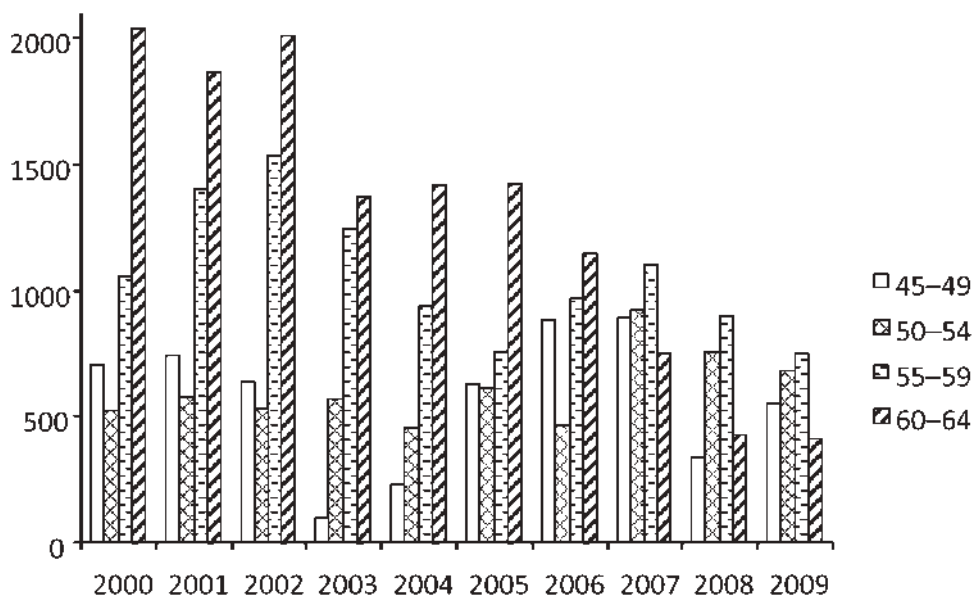


Рис. 1.40. Повозрастная заболеваемость ЗН ликвидаторов из Санкт-Петербурга в 2000–2009 гг. (на 100 000)



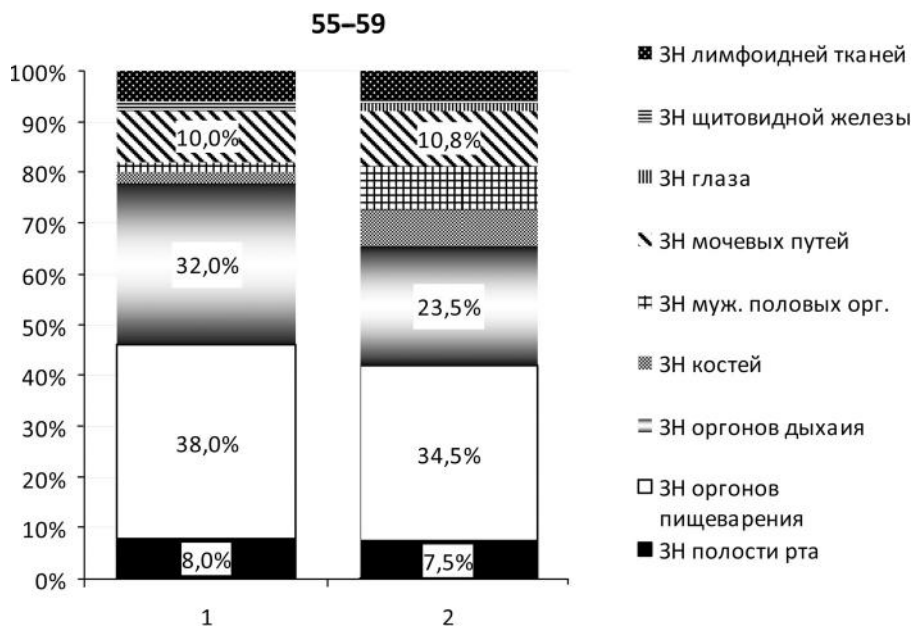


Рис. 1.41. Структура заболеваемости ЗН по группам заболеваний ликвидаторов из Санкт-Петербурга (1) и мужчин Санкт-Петербурга (2) в возрастной группе 55–59 лет

Последнее указывает на то, что влияние радиационного фактора на ЗН у ликвидаторов из Санкт-Петербурга не имеет специфических проявлений по состоянию на конец 2009 г.

Процент морфологической верификации диагноза злокачественного новообразования у ликвидаторов на территориях региона колеблется от 62 до 70,4%. Сопоставление этого показателя у ликвидаторов из Санкт-Петербурга с аналогичным показателем у населения города показало, что частота верификации диагноза у ликвидаторов за весь период заметно ниже, чем у населения в 2006 г. По районам города в указанном году он колебался от 72,3 до 90,4%. Вместе с тем в 2000 г. в трех административных районах Санкт-Петербурга этот показатель был ниже 60%. С возрастом частота морфологической верификации диагноза у населения Санкт-Петербурга последовательно снижается с 81,9% в возрастной группе 40–49 лет до 68,7% в возрастной группе 70–79 лет.

Приведенное не столько указывает на худшее качество диагностической работы онкологической службы среди ликвидаторов, сколько на неполное представление сведений о морфологической верификации диагноза у ликвидаторов в НРЭР.

Таким образом, эпидемиологическое изучение состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проведенное с целью выявления радиационно-обусловленных последствий участия ликвидаторов в работах в зоне ЧАЭС, позволило сделать следующие основные выводы:

- Имеется определенная дозовая зависимость заболеваемости, распространенности болезней, инвалидности и смертности ликвидаторов от соматических заболеваний

и ЗН, однако влияние на эти эпидемиологические показатели общественного здоровья ликвидаторов местных причинных факторов нерадиационной природы значительно более сильное, чем полученная доза внешнего облучения или год участия в работах на ЧАЭС.

- В последние годы наметилась неблагоприятная тенденция по заболеваемости ЗН ликвидаторов из Санкт-Петербурга, о чем свидетельствуют:

- более высокие показатели заболеваемости ЗН у ликвидаторов самых представительных по численности возрастных групп по сравнению с мужским населением Санкт-Петербурга;

- превышение заболеваемости ликвидаторов такими сигнальными для ликвидаторов на ЧАЭС заболеваниями, как рак щитовидной железы и острые лейкозы.

В качестве местных неблагоприятных причин могут выступать географические, экологические, производственные, социальные (в том числе организация медицинского обеспечения, человеческий фактор) и др. факторы. По БД НРЭР из этого перечня возможных факторов проведена оценка систем диспансеризации ликвидаторов и эффективности работы медицинских работников на различных территориях Северо-Западного региона. При этом установлено, что в Санкт-Петербурге ликвидаторы проходят спецдиспансеризацию в отделении профпатологии, в Ленинградской области в медицинских учреждениях по месту жительства, на других территориях — в областных больницах (госпиталях). Понятно, что диагностические и лечебные возможности этих учреждений значительно различаются, что сказывается на полноте выявленной у ликвидаторов патологии.

Вторым важным обстоятельством, влияющим на информативность сведений, содержащихся в БД, является полнота включения выявленной патологии в учетные документы НРЭР. Изучение этого обстоятельства показало, что в БД, как правило, вносятся основное заболевание и 1–2 наиболее клинически выраженных сопутствующих заболевания, выявленных в ходе диспансеризации ликвидаторов. По БД Северо-Западного регионального центра НРЭР частота стационарного лечения (а значит, и более высокого качества диагностики) вместе с санаторно-курортным лечением составила более 21 тыс. случаев за анализируемый период, а амбулаторно-поликлинического лечения за тот же период — 20,6 тыс. случаев. Такое положение дел, когда на каждое амбулаторное посещение ликвидаторов в среднем приходится один случай госпитализации, принципиально отличает ликвидаторов от остального населения по качеству и глубине медицинского обследования. В связи с этим информативность БД НРЭР по внесенным в нее заболеваниям во многом зависит от полноты включения выявленной патологии в кодировочные талоны. Поскольку в этом документе предусмотрено введение пяти заболеваний, то практически после каждой госпитализации для внесения в базу данных всех выявленных патологических состояний необходимо заполнение двух и более кодировочных талонов.

В связи с вышеизложенным проведено специальное исследование полноты введения в базу данных информации о имеющихся (выявленных) заболеваниях. При этом установлено, что в трех областных регистрах (Калининградская, Новгородская и Псковская области) в 2008 и 2009 гг. на каждого прошедшего диспансеризацию за редким исключением заполнено только по одному кодировочному талону (табл. 1.1).

Таблица 1.1

**Количество заполненных кодировочных талонов на каждого ликвидатора, прошедшего диспансеризацию в 2008–2009 гг., по территориям региона**

Год	Территория	Количество талонов за год						
		1	2	3	4	5	6	7
2008	Калининградская обл.	959	7	2	0	0	0	0
	Ленинградская обл.	1099	153	16	1	0	0	0
	Санкт-Петербург	505	289	262	123	44	7	1
	Новгородская обл.	560	0	0	0	0	0	0
	Псковская обл.	563	0	0	0	0	0	0
2009	Калининградская обл.	939	0	0	0	0	0	0
	Ленинградская обл.	918	101	4	2	1	0	0
	Санкт-Петербург	350	255	228	129	52	11	3
	Новгородская обл.	823	2	0	0	0	0	0
	Псковская обл.	527	1	0	0	0	0	0

Следует выделить Санкт-Петербург и Ленинградскую область, где имеются ликвидаторы, на которых сведения о выявленных заболеваниях содержатся в 2–7 кодировочных талонах. При этом в Санкт-Петербурге доля ликвидаторов с 2–4 кодировочными талонами достаточно велика по сравнению с таковой в Ленинградской области и других территориях региона.

Проведенный анализ среднего числа заболеваний, внесенных в кодировочный талон по всей БД Северо-Западного региона, показал последовательное увеличение с годами наблюдений этого показателя с 1,4 в 1986–1988 гг. до 3,4–3,6 в 2004–2009 гг. (т. е. рост в 2,5 раза). Приведенное подтверждает ранее высказанную мысль о неполном учете выявленных у ликвидаторов патологических состояний.

Таким образом, отсутствие в БД регистрации какого-либо заболевания может быть следствием либо невыявления его в ходе обследования, либо это заболевание не было внесено в БД как сопутствующее заболевание или как отклонение от нормы. Вероятность последнего чрезвычайно высока, так как к настоящему времени в среднем у каждого ликвидатора выявлено более 11 заболеваний (есть случаи выявления 20 заболеваний и более).

Очень важным признаком эффективности спецдиспансеризации ликвидаторов является своевременность выявления ЗН. Анализ этого признака в зависимости от стадии развития процесса показал, что административные территории РФ, включенные в состав Северо-Западного регионального центра НРЭР, имеют принципиальные отличия (рис. 1.42). Так, в Ленинградской области количество больных ЗН, выявленных в I, II, III и IV стадиях процесса, практически одинаковое. В Новгородской области доли ликвидаторов, выявленных в I и IV стадиях, одинаковы и превышают таковые II и III стадии почти в 3 раза. В Калининградской области доли больных III и IV стадии не различаются и превышают I и II стадию. В Псковской области наибольшее число больных выявлено в IV стадии, а наименьшее — в I стадии;

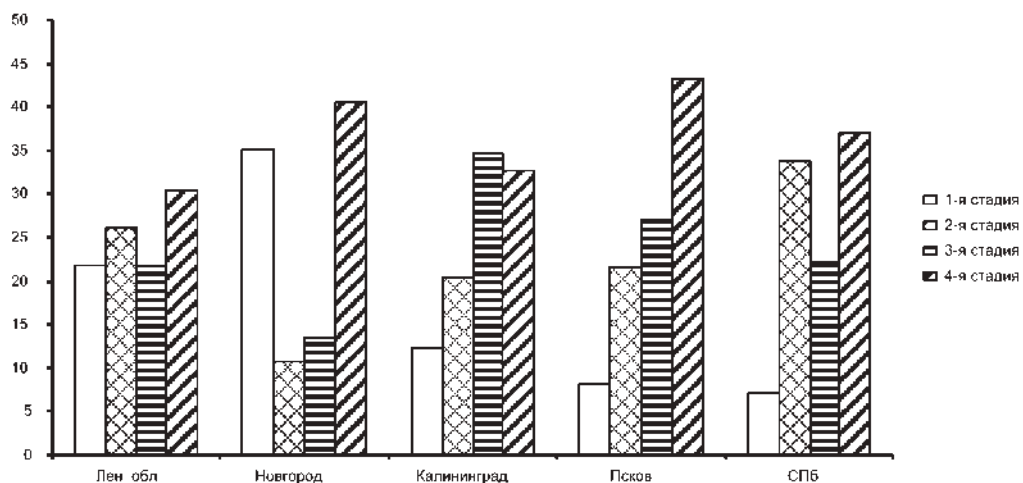


Рис. 1.42. Стадии выявления ЗН у ликвидаторов, проживающих на различных территориях региона (за весь период наблюдения)

в Санкт-Петербурге наиболее часто (с одинаковой частотой) выявление ликвидаторов с онкологическими заболеваниями происходило во II и IV стадиях процесса.

Следующим важным параметром эффективности спецдиспансеризации ликвидаторов с целью выявления ЗН является анализ обстоятельств выявления этих заболеваний. Сопоставление результатов этого исследования на различных территориях региона установило выраженные различия (рис. 1.43).

Так, доля ликвидаторов, выявленных при обращении за медицинской помощью, самая низкая (32%) в Санкт-Петербурге, против 50,0–78% на остальных террито-

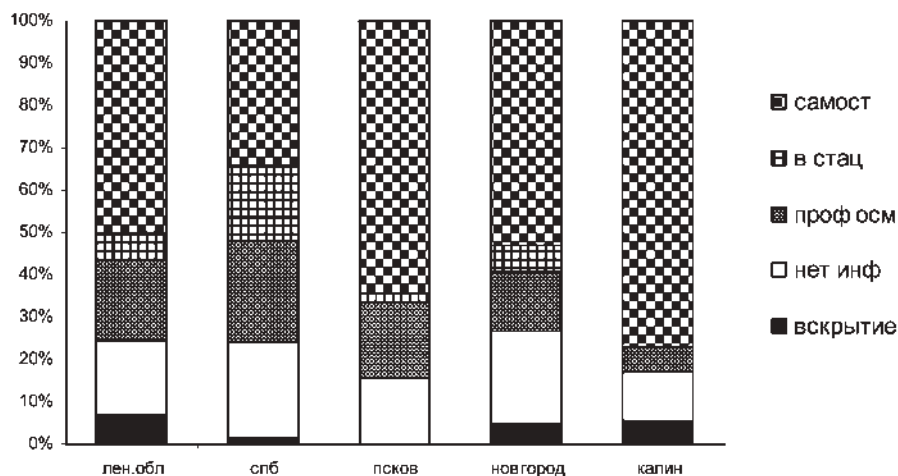


Рис. 1.43. Структура обстоятельств выявления ЗН у ликвидаторов на различных территориях региона

риях. В Калининградской области обращает внимание очень низкий удельный вес больных, выявленных на профосмотрах, по сравнению с остальными территориями (5% против 12–25%).

В связи с изложенным становится понятным, что БД НРЭР позволяет с помощью эпидемиологического анализа в большей степени оценить медико-биологические последствия работы в зоне ЧАЭС в виде ЗН, но ее информативность является недостаточной для выявления других медицинских откликов на действия малых доз радиации. С целью решения этого вопроса сотрудниками ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России для специалистов лечебно-профилактических и стационарных учреждений Российской Федерации и Республики Беларусь, осуществляющих диспансерное наблюдение за ликвидаторами и их лечение, разработан «Единый протокол по обследованию и динамическому наблюдению участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС», который включает: паспортную часть; жалобы; анамнез настоящего заболевания; анамнез жизни; данные объективного исследования по системам; данные дополнительного обследования; окончательный диагноз; проводимые лечебные мероприятия; исход заболевания; результаты экспертного заключения.

Программа стационарного обследования ликвидаторов предусматривает выявление изменений в состоянии:

- центральной и периферической нервной системы;
- психического статуса;
- органа зрения;
- сердечно-сосудистой системы;
- системы дыхания;
- пищеварительной системы;
- эндокринной системы;
- мочеполовой системы;
- опорно-двигательного аппарата;
- системы крови и системы иммунитета.

Протокол предусматривает перечень обязательных и дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих выявить начальные изменения в состоянии здоровья ликвидаторов. Выполненные по единой программе обследования в разных медицинских учреждениях позволят получить объективную характеристику состояния различных органов и систем организма и выявить отдаленные медико-биологические последствия у ликвидаторов на ЧАЭС.

## Литература

*Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1. 2523-09. СПб. ЦОТПБСППО — 2010. — 116 с.*

*О положении инвалидов в СПб // <http://www.sirota-spb.ru/laws/moif>. 2011.*

*Кащеев В.В. Радиационные риски онкологической заболеваемости и онкологической смертности среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: дис. ... биол. наук. — Обнинск, 2009. — 121 с.*

*Иванов В., Цыб А. Чернобыль, 20 лет спустя. Медицинские последствия катастрофы на ЧАЭС // «Союз Беларусь-Россия» № 249 от 9 февраля 2006 г. // <http://www.rq.ru/2006/02/09/Chernobyl.html>.*

*Darby S., Doll R., Gill S.* Long-term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis // *British J. Cancer.* — 1987. — Vol. 55. — P. 179–190.

*IPC*, 1991, The International Chernobyl Project. Assessment of Radiological Consequences and Evaluation of Protective Measures. Intern. Advisory Committee. Technical Report, IAEA, Vienna, 1991. — 105 p.

*Cardis E., Anspaugh L., Ivanov V. et al.* Estimated long — term health effects of the Chernobyl accident. — In: Intern. Cont. «One decade after Chernobyl — summing up the Consequences of the Accident» April 8–12, 1996, Vienna. — P. 241–271.

*Иванов В. К., Чекин С.Ю., Кащеев В.В., Максюттов М.А., Туманов К.А.* Заболеваемость раком щитовидной железы среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: период наблюдения 1986–2003 гг. // *Радиационная биология. Радиоэкология.* — 2007. — Т. 47, № 5. — С. 517–522.

*Исмаилова А.Р.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями участниц ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // дис. ... канд. мед. наук. — Обнинск, 2004. — 101 с.

*Хрисанфов С.А.* Анализ основных причин смерти участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*, №8. — 2010. [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/khrisanfov\\_v8.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/khrisanfov_v8.htm).

*Blarney R.W., Jonat W., Kaufmann M., Bianco A.E.* Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer // *European journal of Cancer.* — 1992. — Vol. 28a. — P. 810–814.

*Мерабишвили В.М.* Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. — СПб., 2007. — 422 с.

## ГЛАВА 2

### СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ И ЕЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

#### 2.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПОРАЖЕНИЙ СОСУДОВ И СЕРДЦА У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ. ПАТОГЕНЕЗ, ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

##### 2.1.1. Метаболический сердечно-сосудистый синдром и атеросклероз

Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как «пандемию XXI века». В России, по данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, распространенность метаболического синдрома составляет около 20%. Однако среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМа, распространенность метаболического синдрома достигает 75%. Это отчасти может быть обусловлено немолодым возрастом этих пациентов (от 42 до 80 лет), который в среднем составляет 61 год. В этом возрасте, как правило, уже проявляются типичные факторы риска, среди которых гиподинамия, неправильное питание и курение. Эти факторы, наряду с генетической предрасположенностью, а также комплексом специфических факторов воздействия радиационной аварии, способствуют развитию метаболического синдрома.

Метаболический синдром является интегральным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, что обуславливает его важное клиническое значение. При наличии этого патологического состояния риск развития ишемической болезни сердца увеличивается в 3–4 раза, а риск смерти от нее в 2,5–3 раза, риск смерти от какой-либо причины (общая смертность) — в 2 раза, риск развития сахарного диабета 2-го типа увеличивается в 3–6 раз (Cornier M.A. et al., 2008) по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. Этот факт нашел отражение предложенных Всероссийским научным обществом кардиологов рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (3-й пересмотр), где метаболический синдром внесен в систему стратификации сердечно-сосудистого риска наряду с сахарным диабетом.

Метаболический синдром, как правило, возникает значительно раньше будущих болезней в их развернутых клинических проявлениях и является потенциально обратимым состоянием. Своевременное выявление и лечение метаболического синдрома приводит к значительному улучшению, а иногда и к полному устранению его симптомов и вызванных им сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Определение метаболического синдрома**

Общепринятых диагностических критериев метаболического синдрома не существует в связи с отсутствием единого мнения о его патогенезе. Первые диагностические критерии метаболического синдрома были сформулированы Рабочей группой ВОЗ в 1998 г. (Alberti K.G., Zimmet P.Z., 1998). Впоследствии были предложены альтернативные версии (табл. 2.1).

Всероссийское научное общество кардиологов предлагает использовать следующие критерии для диагностики метаболического синдрома, которые отражены в специальных «Рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр (2009 г.)»:

**Основной критерий** — абдоминальное (центральное) ожирение — окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

**+ 2 из дополнительных критериев:**

- Артериальная гипертония (АД  $\geq$  130/85 мм рт. ст.).
- Повышение концентрации в плазме триглицеридов ( $\geq$  1,7 ммоль/л).
- Снижение концентрации в плазме холестерина ЛПВП ( $<$  1,0 ммоль/л у мужчин;  $<$  1,2 ммоль/л у женщин).
- Повышение концентрации в плазме холестерина ЛПНП  $>$  3,0 ммоль/л.
- Гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л).
- Нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq$  7,8 и  $\leq$  11,1 ммоль/л).

### **Формулировка диагноза**

Диагноз «метаболический синдром» в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (ВОЗ, 1998 г.) отсутствует. Это обусловлено тем, что первое определение метаболического синдрома и его диагностические критерии были опубликованы позднее. Рубрифицированы лишь артериальная гипертония (гипертоническая болезнь) — код I 10 и ожирение — код E 66.9, может быть двойная кодировка (I 10 и E 66.9). В диагнозе перечисляются все составляющие метаболический синдром.

В «Рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр (2009 г.)» обращено внимание на неуместность использования в диагнозе дополнительных определений метаболического синдрома — *неполный* или *полный*, а также — *компенсированный* и *декомпенсированный*. Если выявляются признаки атеросклероза или сахарного диабета, то ситуацию целесообразно расценивать как метаболический синдром, осложненный развитием атеросклероза или сахарного диабета. Артериальная гипертония при этом синдроме обычно является следствием абдоминального



Таблица 2.1

## Диагностические критерии метаболического синдрома

ВОЗ (1998)	NCER/АТР III (2001)	ACE (2003)	IDF (2005)	ANA/NHLBI (2005)
<p><b>СД/гипергликемия</b></p> <p>натошак или НТГ или ИР (при гиперинсулинемическом эуликемическом тесте) + <b>2 или более</b> из след. факторов:</p> <p><b>Абдоминальное ожирение:</b></p> <p>ИМТ &gt; 30 и/или индекс талия/бедро &lt;0,9 (М)</p> <p>&lt;0,9 (Ж);</p> <p><b>Дислипидемия:</b></p> <p>ТГ ≥ 1,7 ммоль/л и/или ХС-ЛПВП &lt;0,9 ммоль/л (М); &lt;1,0 ммоль/л (Ж);</p> <p><b>Артериальная гипертензия:</b></p> <p>АД &gt; 140/90 мм рт. ст.;</p> <p><b>МАУ:</b> экскреция микроальбумина &gt;20 мкг/мин; Альбумин/креатинин ≥30 мг/г</p>	<p><b>3 или более фактора:</b></p> <p><b>Абдоминальное ожирение:</b></p> <p>Окружность талии &gt;102 см (М)</p> <p>&gt;88 см (Ж);</p> <p>ТГ ≥ 1,7 ммоль/л; ХС-ЛПВП &lt;1,0 ммоль/л (М) и &lt;1,3 ммоль/л (Ж)</p> <p><b>Артериальная гипертензия</b></p> <p>АД ≥ 135/85 мм рт. ст. или ее лечение;</p> <p><b>Глюкоза в плазме натощак:</b></p> <p>≥6,1 ммоль/л</p>	<p><b>Наличие 2 осн. + 1 доп. критерия</b></p> <p>Основные критерии:</p> <p><b>ИР или абдоминальное ожирение:</b></p> <p>Окружность талии &gt;102 см (М), &gt;88 см (Ж);</p> <p><b>ХС-ЛПВП</b></p> <p>&lt;1,0 ммоль/л (М), &lt;1,3 ммоль/л (Ж);</p> <p>ТГ &gt; 1,7 ммоль/л;</p> <p><b>Артериальная гипертензия:</b></p> <p>АД &gt; 130/85 мм. рт. ст.</p> <p><b>Нарушение толерантности к глюкозе</b></p> <p><b>Гиперурикемия</b></p> <p><b>Дополнительные критерии:</b></p> <p>Гиперкоагуляция; полкистоз яичников; дисфункция эндотелия; МАУ; ИБС</p>	<p><b>Абдоминальное ожирение</b> (европеоиды)</p> <p>Окружность талии ≥94 см (М) и ≥80 см (Ж)</p> <p>+ <b>2 или более</b> из след. факторов (или лечение по поводу них):</p> <p>ТГ ≥ 1,7 ммоль/л; ХС-ЛПВП &lt;1,0 ммоль/л (М) и &lt;1,3 ммоль/л (Ж);</p> <p><b>Артериальная гипертензия</b></p> <p>АД ≥ 135/85 мм рт. ст.</p> <p><b>Глюкоза в плазме натощак</b></p> <p>≥5,6 ммоль/л</p>	<p><b>3 или более фактора</b> (или лечение по поводу них):</p> <p><b>Абдоминальное ожирение</b> (европеоиды)</p> <p>Окружность талии ≥120 см (М) и ≥88 (Ж);</p> <p>ТГ ≥ 1,7 ммоль/л; ХС-ЛПВП &lt;0,9 ммоль/л (М) и &lt;1,1 ммоль/л (Ж);</p> <p><b>Артериальная гипертензия</b></p> <p>АД ≥ 135/85 мм рт. ст.</p> <p><b>Глюкоза в плазме натощак</b></p> <p>≥5,6 ммоль/л</p>

*Примечание.* ACE — Американский колледж эндокринологии; ANA/NHLBI — Американская ассоциация сердца/Национальный институт сердца, легких и крови; IDF — Международная федерация диабета; NCER/АТР III — программа США «Лечение дислипидемии у взрослых», III пересмотр; АД — артериальное давление; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; Ж — для женщин; ИМТ — индекс массы тела (Кетле); ИР — инсулинорезистентность; М — для мужчин; МАУ — микроальбуминурия; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет; ТГ — триглицериды; ТТГ — тест толерантности к глюкозе; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии и носит вторичный характер, т. е. является симптоматической. Исключением являются случаи, когда гипертоническая болезнь возникла до появления признаков метаболического синдрома.

### *Диагностика метаболического синдрома*

Наличие метаболического синдрома можно предположить уже при сборе анамнеза и осмотре пациента. Первое, на что нужно обратить внимание, — это на абдоминальное (син. висцеральное, центральное) ожирение, для которого характерно отложение жира в области живота и верхнего плечевого пояса (по типу «яблока»). Необходимо уточнить, как изменялась масса тела за последнее время и в прошлом, характер питания (регулярность, кратность, состав пищи, размер порции), степень физической активности (как на работе, так и в свободное время), сколько часов в день пациент проводит сидя. Обязательно нужно выявить наличие наследственной предрасположенности к ожирению, сахарному диабету, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, вредных привычек (курение и злоупотребление алкоголем). Необходимо обращать внимание на следующие характерные жалобы: частые головные боли, усталость, раздражительность, слабость, снижение работоспособности, нарушения сна, дискомфорт в области сердца, сухость во рту, жажда, увеличение массы тела, повышенный аппетит.

### *Выявление ожирения*

Для оценки наличия и степени ожирения, а также связанного с ним сердечно-сосудистого риска чаще всего используется расчет *индекса массы тела по Кетле (ИМТ)*:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела(кг)} / [\text{рост(м)}]^2 \text{ (табл. 2.2).}$$

*Таблица 2.2*

### **Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.)**

Типы массы тела		ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела		< 18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела		18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предвестник ожирения)		25,0–29,9	Повышенный
Ожирение	I степени	30,0–34,9	Высокий
	II степени	35,0–39,9	Очень высокий
	III степени	≥ 40	Чрезвычайно высокий

У ликвидаторов с метаболическим синдромом, обследованных во ВЦЭРМ в 2007–2009 гг., среднее значение индекса массы тела составило  $(30,0 \pm 4,6)$  кг ( $n = 171$ ), превышение нормальных показателей индекса массы тела наблюдалось у 91,1% ликвидаторов. Избыточная масса тела (ИМТ = 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) выявлена у 35,6% ликвидаторов, а ожирение (ИМТ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>) диагностировано у 55,6% ликвидаторов, причем ожирение I степени — у 40,0% (ИМТ = 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>),

ожирение II степени — у 8,9% (ИМТ = 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>), ожирение III степени (ИМТ > 40,0 кг/м<sup>2</sup>) — у 6,7%.

При метаболическом синдроме наибольшее значение имеет абдоминальный (центральный, висцеральный) тип ожирения, подтвердить наличие которого поможет *измерение окружности талии*, его проводят в положении стоя, в конце обычного выдоха. Точка измерения находится на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер (не обязательно на уровне пупка). При окружности талии более 94 см у мужчин и > 80 см у женщин можно утверждать о наличии у пациента абдоминального типа ожирения (International Diabetes Federation, 2005). Измерив дополнительно окружность бедер, можно рассчитать *отношение окружности талии (см) к окружности бедер (см)*. При наличии абдоминального ожирения этот показатель составляет более 1,0 у мужчин и более 0,8 у женщин. Окружность талии рассматривается как самостоятельный признак абдоминального ожирения и косвенно указывает на наличие инсулинорезистентности. Коэффициент *окружность талии / окружность бедер* обладает меньшей диагностической значимостью.

По данным ВЦЭРМ (2007–2009 гг.), у ликвидаторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями абдоминальное ожирение по результатам измерения окружности талии выявляется в 67,1% случаев. У пациентов с метаболическим синдромом (абдоминальное ожирение в 100% случаев) средний показатель окружности талии составляет  $(106,5 \pm 10,4)$  см ( $n = 168$ ).

Более точно определить массу абдоминального жира позволяют методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии, денситометрия.

### ***Диагностика нарушений липидного обмена***

Всем пациентам с метаболическим синдромом необходимо определять концентрации в плазме не только общего холестерина, но и триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, так как изменение именно этих липидных параметров характерно для метаболического синдрома. По данным ВЦЭРМ (2007–2009 гг.), у ликвидаторов с метаболическим синдромом, не принимающих гиполипидемических препаратов, превышение оптимальной концентрации холестерина наблюдается в 69% случаев и в среднем составляет  $(5,7 \pm 0,9)$  ммоль/л. Наиболее часто у ликвидаторов с метаболическим синдромом (в 69% случаев) встречается снижение концентрации холестерина ЛПВП, выполняющего «защитную» роль в процессах атерогенеза [в среднем концентрация холестерина ЛПВП у ликвидаторов с метаболическим синдромом составляет  $(1,06 \pm 0,33)$  ммоль/л,  $N = 183$ ]. Концентрация триглицеридов в плазме крови в среднем составляет  $(1,9 \pm 1,7)$  ммоль/л ( $n = 183$ ), гипертриглицеридемия наблюдается в 25%. Повышение концентрации холестерина ЛПНП выявляется в 37,5% [среднее значение  $(3,8 \pm 0,9)$  ммоль/л,  $N = 184$ ], а холестерина ЛПОНП — в 25% случаев [среднее значение  $(0,83 \pm 0,52)$  ммоль/л]. Превышение значения индекса атерогенности свыше 3,1 наблюдается в 88% случаев. Таким образом, подавляющему большинству ликвидаторов с метаболическим синдромом (87,5%) необходима коррекция дислипидемии.

### *Диагностика нарушений углеводного обмена*

Для диагностики нарушений углеводного обмена используется стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (пероральный тест толерантности к глюкозе). Этот тест позволяет выявить и четко разграничить сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе (рассматривается как преддиабетическое состояние), нарушение гликемии натощак и норму. Диагностическое значение имеют концентрации глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды (табл. 2.3).

По данным ВЦЭРМ, нарушения углеводного обмена у ликвидаторов с метаболическим синдромом выявляются в 81,1% случаев. Из них на долю сахарного диабета 2-го типа приходится почти половина — 43,3%, нарушение толерантности к глюкозе встречается у 36,7% ликвидаторов, а нарушенная гликемия натощак — у 20% ликвидаторов.

### *Диагностика инсулинорезистентности и гиперинсулинемии*

Для выявления и оценки инсулинорезистентности и гиперинсулинемии используются как прямые, так и косвенные методы.

*Таблица 2.3*

#### **Критерии диагностики сахарного диабета и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999 г.)**

Концентрация глюкозы (ммоль/л)			
Условия определения	цельная кровь		плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная
<i>Норма</i>			
Натощак	3,3–5,5	3,3–5,5	4,0–6,1
Через 2 ч после ГТТ	<6,7	<7,8	<7,8
<b>Сахарный диабет</b>			
Натощак	≥6,1	≥6,1	≥7,0
Через 2 часа после ГТТ или через 2 часа после приема пищи (постприандиальная гликемия)	≥10,0	≥11,1	≥11,1
Случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥10,0	≥11,1	≥11,1
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>			
Натощак (если определяется)	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 часа после ГТТ	6,7–10,0	7,8–11,1	7,8–11,1
<b>Нарушенная гликемия натощак</b>			
Натощак	≥5,6 <6,1	≥5,6 <6,1	≥6,1 <7,0
Через 2 часа (если определяется)	<6,7	<7,8	<7,8

*Примечание.* ГТТ — глюкозотолерантный тест.

Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся: пероральный глюкозотолерантный тест, внутривенный глюкозотолерантный тест и различные индексы.

При проведении прямых методов оцениваются эффекты экзогенно введенного инсулина на метаболизм глюкозы. К ним относятся: инсулиновый тест толерантности, эугликемический гиперинсулинемический «клэмп»-тест и инсулиновый сурпрессивный тест.

Золотым стандартом измерения чувствительности тканей к инсулину является *эугликемический гиперинсулинемический «клэмп»-тест*. Суть метода заключается в постоянной инфузии инсулина со скоростью 1 МЕ/мин на 1 кг массы тела с одновременными повторными инфузиями глюкозы в дозе, обеспечивающей поддержание ее концентрации в плазме крови на эугликемическом уровне. По достижении равновесного состояния (не ранее чем через 2 ч), когда скорость введения глюкозы становится равной скорости ее потребления организмом, производится расчет коэффициента утилизации (М-индекса), как среднего арифметического из 10–12 дискретных значений скорости инфузии глюкозы, деленного на массу тела обследуемого за 1 мин. Этот показатель характеризует чувствительность тканей к инсулину. Преимуществом данного метода является возможность точной количественной оценки индекса чувствительности к инсулину в условиях стабильного уровня гликемии. Однако из-за сложности выполнения, инвазивности и необходимости специально обученного персонала и специального оборудования данный метод не подходит для широкого клинического применения.

*Пероральный глюкозотолерантный тест* заключается в измерении концентрации глюкозы и инсулина в плазме натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема внутрь пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Оценивается концентрация инсулина натощак и после нагрузки. Увеличение концентрации инсулина в плазме свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

*Внутривенный глюкозотолерантный тест*, или *инсулин-модифицированный тест толерантности к внутривенно вводимой глюкозе*. Преимуществом данного теста является то, что в отличие от перорального глюкозотолерантного теста абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от состояния и функционирования кишечной стенки. Тест проводится не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Методика проведения теста: внутривенно струйно в течение 2 мин вводится 40% раствор глюкозы из расчета 0,3 г/кг массы тела; через 20 мин после введения глюкозы — инсулин короткого действия внутривенно струйно из расчета 0,03 ЕД/кг массы тела. Заборы крови для определения концентрации в плазме глюкозы, инсулина и С-пептида проводятся за 10 и 5 мин до введения глюкозы и на 2-, 4-, 8-, 19-, 22-, 25-, 27-, 30-, 40-, 50-, 70-, 90-й и 180-й минуте после введения глюкозы). Этот тест позволяет воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина и позволяет оценить обе фазы секреции инсулина.

*Индекс HOMA IR* (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance).

$$HOMA IR = \frac{\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{22,5}$$

В норме этот показатель составляет около 1, при наличии инсулинорезистентности, как правило, превышает 2,5. Используется наиболее часто, так как его легко

рассчитать, хорошо коррелирует с клэмп-тестом. У ликвидаторов с метаболическим синдромом расчетный индекс НОМА IR в среднем составил 2,88, однако только у 34% ликвидаторов значения этого индекса превысили 2,5.

*Гликемический индекс Caro.*

$$Caro = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}.$$

В норме составляет более 0,33.

*Количественный индекс инсулиночувствительности QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index).*

$$QUICKI = \frac{1}{[\log \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} + \log \text{глюкоза натощак (мг/дл)}]}.$$

В норме — более 0,300. Используется для измерения чувствительности к инсулину.

*Индекс FGIR специфичен для определения инсулиночувствительности.*

$$FGIR = \frac{\text{глюкоза натощак (мг/дл)}}{\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}.$$

При наличии инсулинорезистентности значения FGIR-индекса < 7.

Косвенным признаком инсулинорезистентности можно также считать *базальную концентрацию инсулина в плазме крови (базальная инсулинемия)*: чем этот показатель выше, тем более выражена инсулинорезистентность тканей. У ликвидаторов с метаболическим синдромом среднее значение базальной инсулинемии составляет  $(9,9 \pm 7,9)$  ммоль/л ( $n = 118$ ).

### ***Диагностика артериальной гипертензии***

Артериальное давление оценивается общепринятым методом по Короткову либо методом суточного мониторирования. В отличие от метода Короткова суточное мониторирование артериального давления позволяет изучить суточный профиль, вариабельность, степень ночного снижения и утреннего подъема артериального давления, а также выявить феномен «белого халата», что уменьшает риск гипердиагностики. Характерными чертами артериальной гипертензии при метаболическом синдроме являются значительно выраженные суточные нарушения ритма артериального давления, повышенная вариабельность артериального давления и отсутствие его адекватного снижения в ночные часы. По данным ВЦЭРМ (2009 г.), у ликвидаторов с метаболическим синдромом артериальная гипертензия (на основании данных суточного мониторирования артериального давления) встречается практически во всех случаях (95%), в среднем цифры артериального давления составляют около 150/88 мм рт. ст. ( $n = 111$ ).

### ***Диагностика других ассоциированных с метаболическим синдромом заболеваний и патологических состояний***

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009 г.), гиперурикемия не относится к основным критериям метаболического синдрома. Однако при этом заболевании гиперурикемия встречается

довольно часто, что нашло свое отражение в критериях диагностики метаболического синдрома Американской коллегии эндокринологии (ACE, 2003), где гиперурикемия является одним из основных критериев. Поэтому определение концентрации мочевой кислоты в плазме при метаболическом синдроме с целью выявления гиперурикемии должно проводиться всем пациентам. У ликвидаторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обследованных на отделении кардиологии ВЦЭРМ в 2007–2009 гг., гиперурикемия выявлялась в 30,1% случаев. Однако при наличии метаболического синдрома частота гиперурикемии достигала 54%, а концентрация мочевой кислоты в плазме крови натощак в среднем составила  $(409 \pm 84)$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ,  $N = 66$ ), в то время как при отсутствии этого синдрома концентрация мочевой кислоты в плазме крови значительно меньше: в среднем  $(347 \pm 74)$  мкмоль/л ( $n = 58$ ).

В последние годы важную роль этиологического фактора метаболического синдрома приобретает избыточное употребление фруктозы в пищу, что приводит к многочисленным неблагоприятным метаболическим последствиям: прогрессированию сахарного диабета и его осложнений, развитию ожирения, гипертонии, гипертриглицеридемии, неалкогольной жировой болезни печени, гиперурикемии (Gaby A.R., 2005).

*Исследование концентрации фруктозы в плазме крови натощак* может проводиться для выявления *гиперфруктоземии*, которая свидетельствует об избыточном употреблении этого пищевого ингредиента. У ликвидаторов с метаболическим синдромом, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМ, концентрация фруктозы в плазме крови натощак в среднем составляет  $(0,8 \pm 0,98)$  ммоль/л ( $n = 35$ ), что значительно превышает нормальные показатели: натощак у здоровых людей концентрация фруктозы в плазме менее 1 мг/дл или 0,03 ммоль/л (Хейль В. и др., 2001).

Повышение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертонии и внезапной смерти. Часто повышение концентрации НЭЖК в плазме крови наблюдается при метаболическом синдроме. *Определение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови натощак* может использоваться для диагностики метаболического синдрома (в качестве дополнительного критерия), а также для оценки прогноза заболевания. У ликвидаторов с метаболическим синдромом, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМ в 2007–2009 гг., концентрация НЭЖК в плазме крови в среднем составляла  $(0,55 \pm 0,26)$  ммоль/л ( $n = 177$ ). Повышение концентрации НЭЖК в плазме натощак (свыше 0,9 ммоль/л) наблюдалось у 16,9% ликвидаторов.

При наличии атерогенной дислипидемии дополнительно возможно *определение содержания в плазме крови апопротеина В (или не-ЛПВП холестерина), мелких частиц липопротеинов низкой плотности*, так как для метаболического синдрома характерно повышение этих показателей. У ликвидаторов с метаболическим синдромом средняя концентрация апопротеина В в плазме крови в среднем составляет  $(1,09 \pm 0,28)$  г/л (в норме содержание апопротеина В составляет 0,46–1,42 г/л), повышение концентрации апопротеина В в плазме крови у этой категории больных наблюдается лишь в 12,5% случаев.



Для оценки протромботического статуса целесообразно определить содержание в плазме крови фибринолитических факторов (*ингибитор активатора плазминогена-1*) и факторов свертывания (*фибриноген*). При метаболическом синдроме наблюдается повышение этих показателей.

Для оценки провоспалительного статуса целесообразно определение концентрации в плазме крови *C-реактивного белка*, а также *воспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α)*. При метаболическом синдроме наблюдается повышение этих показателей. У 50% ликвидаторов с метаболическим синдромом концентрация C-реактивного белка в плазме крови превышает нормальные показатели для пациентов с наличием кардиальной патологии (менее 2,5 мг/л) и в среднем составляет  $(4,3 \pm 5,1)$  мг/л ( $n = 181$ ). Это указывает на высокий сердечно-сосудистый риск и частое наличие хронического субклинического воспаления у данной категории больных.

Исследование *эндотелиальной дисфункции* и выявление *микроальбуминурии* при метаболическом синдроме могут проводиться для уточнения сосудистых нарушений. У ликвидаторов с метаболическим синдромом часто (30% случаев) выявляется микроальбуминурия (более 15 мг/л). В среднем этот показатель составляет  $(21 \pm 36)$  мг/л ( $n = 177$ ).

Определение концентрации в плазме крови *лептина* и *адипонектина* используется для оценки регуляции пищевого поведения, течения заболевания и риска развития осложнений. По данным ВЦЭРМ (2008–2009 гг.), у ликвидаторов без метаболического синдрома концентрация лептина в плазме крови в среднем составляет  $(2,8 \pm 3,5)$  нг/мл ( $n = 39$ ), что соответствует нормальным значениям (2,0–5,6 нг/мл). Однако у ликвидаторов с метаболическим синдромом концентрация лептина в плазме крови в среднем составляет  $(12,7 \pm 21,3)$  нг/мл ( $n = 121$ ), что значительно превышает нормальные показатели. Гиперлептинемия у ликвидаторов с метаболическим синдромом встречается в 75% случаев, что указывает на частое наличие лептинорезистентности у этой категории больных. Концентрация адипонектина в плазме крови у ликвидаторов с метаболическим синдромом в среднем составляет  $(11,5 \pm 9,8)$  нг/мл ( $n = 58$ ), что соответствует нормальным показателям (12–30 нг/л у женщин и 8–30 нг/л у мужчин в плазме крови). Гипоадипонектинемия встречалась нечасто — в 12% случаев.

Для детальной оценки характера распределения жировой ткани используются методы компьютерной, магнитнорезонансной томографии или денситометрии (программа total body).

Распознавание неалкогольного стеатоза/стеатогепатита печени возможно на основании определения уровня печеночных ферментов и ультразвуковое исследование печени. Для диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин используются ультразвуковое исследование органов малого таза и определение концентрации половых гормонов. Для выявления андрогенного дефицита и возрастного гипогонадизма у мужчин — определение концентрации половых гормонов.

### ***Дифференциальная диагностика***

Многие симптомы, характерные для метаболического синдрома, встречаются также при болезни и синдроме Иценко–Кушинга, гипотиреозе и других эндокринных заболеваниях. Отличить эти заболевания можно на основании характерных,



специфических для них признаков (связанных с кортизолизмом, альдостеронизмом и т. д.) или необычного (прогрессирующего, иногда кризового и т. д.) течения заболевания. При достаточных на то основаниях используют дополнительные исследования — методы визуализации надпочечников и гипофиза (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), а также измерение концентраций гормонов (соответственно предполагаемому заболеванию — адренокортикотропный гормон, кортизол, альдостерон, катехоламины, тиреотропный гормон), концентрации которых при наличии эндокринной патологии превышают норму в десятки раз и более.

Полученные в ВЦЭРМ в 2007–2010 гг. данные свидетельствуют о высокой (75%) распространенности метаболического синдрома среди ликвидаторов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Более половины (55,6%) ликвидаторов с метаболическим синдромом имеют клинически выраженное ожирение. Практически у всех этих пациентов встречается артериальная гипертензия (95%). Довольно часто выявляется гиперлептинемия (75%). Большинству необходима коррекция дислипидемии (87,5%), дисгликемии (81,1%) и гиперурикемии (53,7%). Наиболее характерным для дислипидемии при метаболическом синдроме у ликвидаторов является снижение концентрации холестерина ЛПВП, выполняющего «защитную» роль в атерогенезе. Среди нарушений углеводного обмена чаще встречается сахарный диабет 2-го типа (43,3%).

### *Лечение метаболического синдрома*

Лечение метаболического синдрома, по своей сути, является профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений и во многом зависит от глубокого понимания врачом природы метаболического синдрома, знания механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для его лечения. Выбор тактики ведения больных с метаболическим синдромом должен зависеть от выраженности и доминирования тех или иных его проявлений и степени сердечно-сосудистого риска. Целью лечения метаболического синдрома является достижение целевых значений его основных компонентов (табл. 2.4).

Первостепенное значение в лечении метаболического синдрома отводится устранению дефектов образа жизни: избыточной массы тела, неправильного питания, гиподинамии, курения и злоупотребления алкоголем, психоэмоциональных перегрузок. Зачастую этих мероприятий бывает достаточно для того, чтобы со временем полностью устранить все проявления метаболического синдрома. Однако в ситуации, когда немедикаментозные методы лечения недостаточно эффективны, имеются осложнения метаболического синдрома или же пациент не желает изменить свой образ жизни настолько, насколько это необходимо, целесообразно прибегнуть к медикаментозной терапии. При выборе препарата необходимо учитывать его метаболические эффекты, не назначать препараты, понижающие чувствительность тканей к инсулину, добиваться коррекции ассоциированных метаболических нарушений. При наличии специфических осложнений следует заняться их лечением и вторичной профилактикой.

**Терапевтические цели и тактика лечения основных компонентов метаболического синдрома  
(Eckel R.H. et al., 2005)**

Метаболическое нарушение	Терапевтические цели	Рекомендации
Абдоминальное ожирение	Снижение массы тела на 10% в течение 1 года, затем последующее ее снижение или поддержание	Ограничение калорий, изменение образа жизни*
Холестерин ЛПНП	Целевые значения: при <i>высоком риске</i> <2,6 ммоль/л (без гиполипидемической терапии); <1,8 ммоль/л (на фоне гиполипидемической терапии); при <i>умеренно высоком риске</i> <3,4 ммоль/л (без гиполипидемической терапии), <2,6 ммоль/л (на фоне гиполипидемической терапии); при <i>умеренном риске</i> <4,1 ммоль/л	При <i>высоком риске</i> необходимо изменить образ жизни* с одновременным приемом гиполипидемических препаратов (статины) для достижения рекомендуемых целевых значений. При <i>умеренно высоком риске</i> необходимо изменить образ жизни*; при необходимости (если холестерин ЛПНП > 3,4 ммоль/л) — прием гипо-липидемических препаратов статины) для достижения рекомендуемых целевых значений. При <i>умеренном риске</i> необходимо изменить образ жизни*; при необходимости (если холестерин ЛПНП > 4,1 ммоль/л) — гиполипидемическая терапия (статины) для достижения рекомендуемых целевых значений
Гипетриглицеридемия или снижение концентрации холестерина ЛПВП	Нет убедительных данных для постановки цели	Для пациентов с <i>высоким риском</i> — лечение фибратами (предпочтительно фенофибрат) или никотиновой кислотой
Повышение артериального давления	Целевые значения: <130/85 мм рт. ст.; <130/80 мм рт. ст. — для пациентов с сахарным диабетом или хроническими заболеваниями почек	Изменение образа жизни* и при необходимости достижения целевых значений АД — антигипертензивная терапия (монотерапия или, при ее неэффективности, комбинированная антигипертензивная терапия)
Повышение концентрации глюкозы в плазме крови натощак	Глюкоза натощак ≤ 5,5 ммоль/л (капиллярная) или ≤ 6,1 ммоль/л (венозная плазма); Гликозилированный гемоглобин < 7% для пациентов с сахарным диабетом	Изменение образа жизни* и, при необходимости достижения целевых значений глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина — гипогликемическая лекарственная терапия
Склонность к тромбозам	Устранение склонности к тромбозам	При <i>высоком риске</i> начать терапию низкими дозами аспирина (при наличии противопоказаний — решить вопрос о назначении клопидогреля). При <i>умеренном риске</i> — решить вопрос о назначении аспирина в низких дозах

*Примечания: высокий риск* — это наличие установленного диагноза атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сахарного диабета или риск развития ИБС в течение 10 лет ≥ 20%; *умеренно высокий риск* — это риск развития ИБС в течение 10 лет = 10–20%; *умеренный риск* — это пациенты с метаболическим синдромом, но риск развития ИБС в течение 10 лет < 10%. \* Изменение образа жизни включает: снижение массы тела, регулярные физические упражнения, антиатерогенная диета.

### *Немедикаментозные методы лечения метаболического синдрома*

В многочисленных исследованиях было убедительно показано, что снижение массы тела у больных с метаболическим синдромом приводит к достоверному уменьшению кардиоваскулярных рисков: снижается артериальное давление, улучшаются показатели липидного обмена, значительно снижается риск развития сахарного диабета 2-го типа. Поэтому огромная роль в лечении метаболического синдрома принадлежит модификации образа жизни.

Однако многие пациенты не до конца понимают всю опасность своего состояния и необходимость корректив, а большинство из них просто не в состоянии самостоятельно заново освоить здоровый образ жизни. Цель врача в данном случае — сформировать у больного устойчивую мотивацию, направленную на длительное выполнение рекомендаций по питанию, физическим нагрузкам, приему лекарственных препаратов. Необходимо обучение больных, лучше, если оно будет осуществляться в рамках школ здорового образа жизни. Такие школы должны создаваться и при диспансерах, в которых наблюдаются ликвидаторы аварии на ЧАЭС.

### *Двигательная активность и ее лечебные эффекты*

Примерно у 25% лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, имеет место инсулинорезистентность тканей. Регулярные физические тренировки способствуют повышению чувствительности тканей к действию инсулина (за счет улучшения кровоснабжения мышц, развитию в них микрососудов, усилению потребления мышцами глюкозы, увеличению числа рецепторов к инсулину), снижению массы тела и нормализации артериального давления. Даже если регулярные тренировки не приводят к снижению массы тела, а увеличить их интенсивность не представляется возможным, то это не должно служить поводом для их прекращения. Регулярные физические тренировки, которые не способствуют снижению массы тела, у пациентов с преддиабетом приводят к снижению риска развития сахарного диабета 2-го типа более чем на 50%. (Duncan G.E. et al., 2003).

Ходьба — самый простой, но достаточно эффективный способ повысить физическую активность. За 1 ч ходьбы расходуется 400 ккал. Для достижения терапевтического эффекта достаточно ежедневно практиковать 30–40-минутную интенсивную ходьбу на свежем воздухе или 3–4 раза в неделю проводить 20–30-минутные пробежки. Кроме того, ежедневная ходьба в течение 20–30 минут на свежем воздухе приводит к снижению уровня систолического/диастолического артериального давления на 5–7/2–3 мм рт. ст. в течение последующих 6–8 ч. Гипотензивный эффект связан с восстановлением в подобных условиях способности артерий к саморегуляции тонуса, в частности, за счет улучшения функции эндотелия.

В качестве конкретного совета пациенту можно порекомендовать, например, ходить пешком до работы и обратно (или часть этого расстояния), совершать прогулки во время обеденного перерыва на работе и перед сном. Выходные дни использовать для выезда за город — в лес (лыжная прогулка, поход за грибами — в зависимости от сезона), на дачу (работа на приусадебном участке). Очень полезны занятия спортивными играми, велосипедные прогулки и плавание. Следует поощрять выполнение упражнений на преодоление сопротивления (т. е. изометрические) 2 раза в неделю.

Врач должен не только дать подобные советы, но и проконтролировать их выполнение — поинтересоваться об этом при очередном визите пациента, а также приветствовать позитивные перемены в образе жизни.

### *Питание при метаболическом синдроме*

Правильное питание важно для коррекции всех без исключения компонентов метаболического синдрома. Диета таких больных должна не только обеспечивать снижение массы тела, но и способствовать нормализации имеющихся обменных нарушений и артериального давления. Необходимо ограничение калорийности пищи, которое должно быть приемлемым для длительного (многолетнего и даже пожизненного) применения — не вызывать тяжелое чувство голода, депрессию, снижение работоспособности и самочувствия и не наносить вреда здоровью. Особенно следует подчеркнуть, что голодание и даже отдельные пропуски пищи неприемлемы. Голодание опасно из-за того, что быстрый распад жировой ткани сопровождается нарастанием в крови концентраций неэтерифицированных жирных кислот, что приводит к многочисленным неблагоприятным метаболическими эффектами. Кроме того, компенсаторно снижается скорость основного обмена, поэтому после прекращения голодания больные обычно быстрыми темпами набирают массу тела, так что она вскоре обычно уже превышает исходную.

Оптимальным является снижение калорийности пищи на 500–600 ккал от суточной потребности пациента в калориях с учетом его физической активности. Для расчета суточной потребности пациента в калориях необходимо вычислить показатель базальной потребности в энергии (БПЭ) с использованием уравнения Харриса–Бенедикта:

мужчины

$$\text{БПЭ (ккал)} = 66,47 + (13,75 \times W) + (5,0 \times H) - (6,77 \times A);$$

$$\text{БПЭ (кДж)} = 278 + (57,5 \times W) + (20,92 \times H) - (28,37 \times A);$$

женщины

$$\text{БПЭ (ккал)} = 65,51 + (9,56 \times W) + (1,85 \times H) - (4,67 \times A);$$

$$\text{БПЭ (кДж)} = 274,1 + (40,0 \times W) + (7,74 \times H) - (19,68 \times A),$$

где W — фактическая масса тела (кг); H — рост (см); A — возраст (годы).

$$1 \text{ ккал} = 4,184 \text{ кДж}; 1 \text{ кДж} = 0,239 \text{ ккал}.$$

При расчете фактического расхода энергии необходимо учитывать фактор активности. При низкой физической активности БПЭ увеличивается на коэффициент 1,2, при умеренной активности — на 1,4, при высокой активности — на 1,6.

В течение первого года терапии наиболее оптимальным является снижение веса на 7–10% от исходной массы тела, однако не более чем на 2–4 кг в месяц.

Питание должно быть частым, небольшими порциями (обычно три основных приема пищи и 2–3 промежуточных). Последний прием пищи — не позднее чем за 1,5–2 ч до сна.

При выборе рациона следует пользоваться таблицами пищевой ценности продуктов питания. На долю жиров должно приходиться не более 30% от общей калорийности, причем 1/3 — на жиры животного происхождения, 2/3 — на растительные

жиры. Доля углеводов должна составлять около половины, в основном за счет сложных углеводов с низким гликемическим индексом (цельнозерновые продукты, овощи, фрукты, богатые пищевыми волокнами). Оставшиеся 15–20% суточного рациона должны приходиться на белки. Не менее 1–2 раз в неделю следует употреблять рыбу, а фрукты и овощи — ежедневно (желательно во время каждого приема пищи). Допустимое количество сладких фруктов зависит от степени нарушения углеводного обмена: при наличии сахарного диабета 2-го типа их следует резко ограничить. Также целесообразно снизить употребление поваренной соли до 2–3 г/сут.

Для того чтобы реально оценить пищевое поведение, выявить и скорректировать дефекты питания, пациенту с метаболическим синдромом следует рекомендовать вести дневник питания. В нем должны быть отражены (1–2 раза в неделю) количество и время приемов пищи за день, размер и состав порций, а также масса тела и окружность талии.

Очень умеренное употребление алкоголя (в основном это относится к красному сухому вину в количестве до 1–2 бокалов в сутки) в тех случаях, когда это не противопоказано (болезни печени, сахарный диабет, высокий риск жизнеопасных нарушений ритма, нестабильная стенокардия, выраженная сердечная недостаточность), может повышать чувствительность тканей к инсулину и позитивно влиять на прогноз сердечно-сосудистых осложнений. Однако употребление алкоголя в больших количествах способствует ухудшению течения метаболического синдрома и связанных с ним заболеваний. Поэтому у пациентов со склонностью к злоупотреблению алкоголем, которые нередко встречаются среди ликвидаторов, разумнее рекомендовать полностью отказаться от его употребления. Рекомендации по изменению образа жизни у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от превалирования того или иного метаболического нарушения суммированы в табл. 2.5.

#### ***Медикаментозная терапия. Препараты, применяемые для лечения ожирения***

Лекарственные препараты, снижающие массу тела, как правило, применяются тогда, когда повышение физической активности и гипокалорийная диета оказались для этого мало- или неэффективными.

В настоящее время для медикаментозного лечения ожирения при метаболическом синдроме в основном применяется препарат периферического действия орлистат или препарат центрального действия сибутрамин.

Благодаря сходству с триглицеридами *орлистат* при приеме внутрь связывается с панкреатической липазой и обратимо ее ингибирует. В результате нарушается расщепление пищевых жиров и примерно на 30% уменьшается их всасывание из желудочно-кишечного тракта. Прием орлистата у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом сопровождается значительным снижением массы тела и окружности талии, артериального давления, концентрации в плазме общего холестерина, повышением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, а также уменьшением концентрации в плазме инсулина натощак и снижением риска развития сахарного диабета 2-го типа. У больных с сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема орлистата улучшается компенсация сахарного диабета (Torgerson J.S. et al., 2004). Препарат применяется у тех, кто предпочитает жирную пищу, при переедании углеводов — неэффективен. Принимают внутрь по 120 мг 3 раза в сутки.

**Практические рекомендации по изменению образа жизни у пациентов с метаболическим синдромом (Deen D., 2004)**

Метаболическое нарушение	Мероприятия по изменению образа жизни	Практические рекомендации
Абдоминальное ожирение	Снижение массы тела	Уменьшение размера порции с целью снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
Гипетриглицеридемия	Снижение веса	Уменьшение размера порции с целью снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
	Увеличение употребления продуктов с низким гликемическим индексом	Замена рафинированных углеводов (белый хлеб, картофель, макаронные изделия) бобовыми, цельнозерновыми продуктами и мононенасыщенными жирами (орехи, авокадо, оливковое и рапсовое масло)
	Снижение общего количества потребляемых углеводов	Заменить газированные напитки и соки обычной водой, минеральной водой и диетическими напитками
	Увеличение употребления омега-3 жирных кислот	Употребление рыбы как минимум 1 раз в неделю
Низкие концентрации холестерина ЛПВП	Ограничить употребление алкоголя	Максимум 2 порции алкоголя* в день для мужчин и 1 порция алкоголя* в день для женщин
	Снижение массы тела	Уменьшение размера порции с целью снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
	Увеличение потребления мононенасыщенных жиров	Употреблять рыбу, орехи и авокадо. Использовать оливковое или рапсовое масло при приготовлении салатов и другой пищи
	Прекрашение курения	Присоединиться к программе отказа от курения

Повышенное артериальное давление	Снижение массы тела	Уменьшение размера порции с целью снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
	Уменьшить употребление насыщенных жиров	Отдавать предпочтение молочным продуктам с низкой жирностью и снизить употребление красного мяса, масла и продуктов из цельного молока
	Снизить употребление натрия	Ограничить употребление натрия до 2,4 г в (или 6 г соли) в день за счет использования большего количества приправ в приготовлении пищи; употреблять продукты с низким содержанием натрия; убрать солонку
	Увеличить употребление фруктов	Употреблять более 5 порций фруктов и овощей каждый день
	Увеличить употребление обезжиренных молочных продуктов	Употреблять 3 порции обезжиренных или маложирных молочных продуктов ежедневно
	Ограничить употребление алкоголя	Максимум 2 порции алкоголя* в день для мужчин и 1 порция алкоголя* в день для женщин
	Снижение массы тела	Уменьшение размера порции с снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
	Повышенные концентрации глюкозы в плазме крови натощак	Снизить общее количество употребляемых углеводов; заменить углеводы мононенасыщенными жирами
Увеличить употребление пищевых волокон (более 30 г в день)		Добавить бобовые и фрукты, богатые растворимыми волокнами

*Примечание.* \* 1 порция алкоголя эквивалентна 20 мл этанола или 40–45 мл водки (коньяка) или 360 мл пива или 150 мл вина



*Сибутрамин* — селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина, является анорексигенным средством центрального действия. Уменьшает аппетит и снижает количество потребляемой пищи, а также увеличивает термогенез. Снижение массы тела при приеме сибутрамина сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови холестерина липопротеинов высокой плотности и снижением количества триглицеридов. У больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением снижается уровень гликозилированного гемоглобина. Сибутрамин используется у пациентов с повышенным аппетитом, которым трудно постоянно ограничивать себя в еде. Антидепрессивное действие сибутрамина, механизм действия которого близок к механизму действия антидепрессантов, оказывает дополнительное благотворное влияние на пациентов, страдающих ожирением, так как многие из них имеют сниженный фон настроения. Принимают внутрь по 10 мг 1 раз в сутки.

Недавно появился новый препарат «Римонабант» для лекарственной терапии ожирения. Этот препарат является селективным ингибитором эндоканнабиноидных рецепторов (CB<sub>1</sub> типа). На фоне лечения римонабантом снижается аппетит, уменьшается ожирение и окружность талии, снижается артериальное давление, содержание гликозилированного гемоглобина и концентрация триглицеридов в плазме крови, повышается концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности. Также препарат эффективен в отношении лечения зависимости от табакокурения.

### ***Препараты, применяемые для коррекции дисгликемии***

На темпы прогрессирования сосудистых заболеваний, риски возникновения их осложнений и преждевременной смертности существенно влияет гипергликемия, особенно постпрандиальная (возникающая после приема пищи). Коррекция инсулинорезистентности, гипергликемии, даже выраженной нерезко, существенно снижает риски сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

При наличии нарушений углеводного обмена в форме нарушения толерантности к углеводам или гипергликемии натощак, при отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий показано применение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен (главным образом метформина и акарбозы).

*Бигуаниды (метформин)* снижают глюконеогенез в печени, тормозят всасывание глюкозы в тонкой кишке, повышают чувствительность тканей к инсулину за счет подавления окисления свободных жирных кислот и снижения их концентрации в плазме, уменьшают выраженность гиперинсулинемии. В настоящее время применяется единственный препарат из этой группы — *метформин*, так как он создает минимальный риск развития лактатацидоза. При применении метформина практически не бывает гипогликемических эпизодов, так как он не оказывает влияния на секрецию инсулина.

На фоне терапии метформином снижаются концентрации в плазме триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы натощак, уменьшается постпрандиальная гипергликемия, уровень артериального давления и масса тела, улучшается функция эндотелия, повышается концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности.



В исследовании USDPP с участием 3234 пациентов с высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа было установлено, что прием метформина снижает частоту развития сахарного диабета 2-го типа на 31%, приводит к обратному развитию симптомов метаболического синдрома на 17% по сравнению с плацебо (Knowler W.C. et al., 2002]. Может назначаться при нарушении толерантности к глюкозе.

К побочным эффектам метформина относятся диарея и другие диспепсические расстройства, а также лактатацидоз. Противопоказаниями к назначению метформина являются гипоксические состояния: коронарная, сердечная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем.

Принимают по 500–850 мг 1–3 раза в день под контролем концентрации глюкозы в крови.

*Акарбоза (глюкобай)* — обратимый ингибитор кишечных  $\alpha$ -глюкозидаз. Вызывает нарушение ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасывания моносахаридов, что предотвращает развитие постпрандиальной гипергликемии и способствует снижению концентрации инсулина в плазме. Является одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и инсулинорезистентность. В многоцентровом рандомизированном исследовании STOP-NIDDM было выявлено, что при приеме акарбозы у больных с нарушением толерантности к глюкозе, метаболическим синдромом и большой опасностью сердечно-сосудистых осложнений относительный риск развития сахарного диабета 2-го типа снизился на 36%, относительный риск развития новых случаев артериальной гипертензии — на 34%, инфаркта миокарда — на 91%, а любого сердечно-сосудистого события на — на 49% (Chiasson J.L. et al., 2003). В российском исследовании АПРЕЛЬ было продемонстрировано положительное воздействие на основные факторы сердечно-сосудистого риска — избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и артериальную гипертензию (Чазова И.Е., Мычка В.Б., 2005).

Первые 2 нед акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или во время еды, затем с учетом переносимости дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день. Основными побочными эффектами являются метеоризм и диарея, которых, как правило, удается избежать при постепенном увеличении дозы. Если расстройства кишечника на фоне приема препарата все-таки появились, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить дозу акарбозы. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам моложе 18 лет, при беременности и лактации.

По данным ВЦЭРМ (2009 г.), лечение акарбозой в полной дозе (300 мг/сут) у ликвидаторов, страдающих метаболическим синдромом с нарушениями углеводного обмена — нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом 2-го типа ( $n = 33$ ), уже на 7-й день лечения наблюдается значимое снижение концентрации в плазме натощак мочевой кислоты [до лечения —  $(414,5 \pm 85,2)$  мкмоль/л, после лечения —  $(388,6 \pm 80,3)$  мкмоль/л,  $P < 0,01$ ], фруктозы [до лечения —  $(1,01 \pm 1,27)$  ммоль/л, после лечения —  $(0,25 \pm 0,47)$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ], а также постпрандиальных концентраций в плазме крови глюкозы [до лечения —  $(8,2 \pm 3,9)$  ммоль/л, после лечения —  $(8,05 \pm 3,76)$  ммоль/л,  $P < 0,001$ ] и инсулина

[до лечения —  $(61,3 \pm 42,9)$  мМЕ/л, после лечения —  $(45,4 \pm 35,9)$  мМЕ/л,  $P < 0,05$ ]. Применение акарбозы (в течение 2 мес) у этой категории больных также благотворно влияет на углеводный (снижение концентрации гликозилированного гемоглобина и уменьшение степени выраженности инсулинорезистентности на основании динамики окружности талии) и пуриновый обмен [достоверное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови в среднем на 5,8%: до лечения —  $(403,5 \pm 90,3)$  мкмоль/л, после лечения —  $(380,1 \pm 79,6)$  мкмоль/л,  $P < 0,05$ ].

Гипоурикемический эффект акарбозы обусловлен влиянием этого препарата на всасывание фруктозы. Фруктоза, если поступает в организм в избыточных количествах, активирует распад аденозинмонофосфата до мочевой кислоты, что способствует развитию гиперурикемии. Прием акарбозы способствует уменьшению всасывания фруктозы (за счет снижения скорости гидролиза сахарозы, состоящей из глюкозы и фруктозы), соответственно уменьшению ее поступления в организм.

При неудовлетворительном эффекте от ранее перечисленных видов лечения, при наличии тяжелого сахарного диабета 2-го типа имеет смысл назначить *секретогены* (например *препараты сульфонилмочевины*) или *инсулинотерапию*, несмотря на неблагоприятное патогенетическое влияние инсулина при метаболическом синдроме. В этом случае главной целью терапии является контроль постпрандиальной гликемии и достижение компенсации углеводного обмена «любой ценой», что должно способствовать снижению кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

### *Гиполипидемическая терапия*

Основным классом гиполипидемических препаратов, используемых для коррекции дислипидемии при метаболическом синдроме, являются статины (аторвастатин, симвастатин, правастатин, розувастатин). Преимущество этих препаратов заключается в сочетании выраженной гиполипидемической эффективности со значительным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии негативных влияний или даже некотором позитивном воздействии на другие компоненты метаболического синдрома (умеренное снижение артериального давления, увеличение чувствительности к инсулину, улучшение функции эндотелия, противовоспалительный эффект). Благоприятный клинический эффект статинов подтвержден в целом ряде клинических исследований. Эти препараты показаны всем больным с метаболическим синдромом с проявлениями атеросклероза, перенесшими его осложнения (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) и/или страдающими сахарным диабетом.

Для решения вопроса о назначении больным с метаболическим синдромом статинов с целью первичной профилактики атеросклероза (т. е. при отсутствии пока его клинических проявлений) необходимо оценить риск сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. Обычно при риске более 5% рекомендуется назначение статинов. Однако эту условную границу целесообразно снизить по отношению к ликвидаторам аварии на ЧАЭС, обычно — на 1%, если же участие в аварийных работах пришлось на 1986 г. — то на 2% (Хирманов В.Н., Сидоров М.Г., 2009). Это связано с тем, что участие в ликвидации аварии на ЧАЭС может рассматриваться как фактор риска развития заболеваний. При наличии метаболического синдрома в связи с высоким риском возникновения ишемической болезни сердца (ИБС)

необходимо такое же снижение концентрации холестерина ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС: холестерин ЛПНП < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл).

*Фибраты* также обладают выраженным гиполипидемическим действием. Особенно важным их преимуществом по сравнению со статинами является то, что эти лекарства значительно снижают содержание в крови триглицеридов, повышают концентрацию в крови холестерина ЛПВП, могут усиливать действие гипогликемических препаратов. Однако по сравнению со статинами лечение этими препаратами чаще приводит к возникновению побочных эффектов. Кроме того, нет достаточно убедительных данных о благоприятном влиянии фибратов на конечные исходы сердечно-сосудистых заболеваний и отдаленный прогноз у больных с метаболическим синдромом.

Препараты *никотиновой кислоты* оказывают существенное гиполипидемическое действие, по влиянию на липидный состав крови близки к фибратам, но при длительном применении могут снижать толерантность к глюкозе, повышать концентрацию мочевой кислоты в плазме крови, усиливать инсулинорезистентность. Поэтому при метаболическом синдроме используются лишь в особых случаях в дозе не более 2 г/сут при частом контроле концентрации глюкозы в плазме крови.

*Секвестранты желчных кислот* оказывают довольно умеренное влияние на концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови и могут вызывать повышение концентрации в плазме триглицеридов. Поэтому применяются достаточно редко, в основном в составе комбинированной терапии, когда необходимо дополнительное снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови.

*Эзетимиб (эзетрол)* — селективный ингибитор абсорбции холестерина. В составе комбинированной терапии со статинами способствует существенному снижению концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови.

Также следует помнить, что лечение гиполипидемическими препаратами может привести к возникновению побочных эффектов. В частности, для статинов характерными побочными эффектами являются повышение печеночных ферментов и миопатия; для фибратов — миопатия, диспепсия и формирование камней в желчном пузыре; для секвестрантов желчных кислот — желудочно-кишечные расстройства, запоры, нарушение всасывания других лекарств; наконец, для препаратов никотиновой кислоты — покраснение лица и верхней половины туловища, головокружение, чувство прилива крови к голове, крапивница, неприятные ощущения онемения, покалывания, жжения, ползания мурашек, развитие гипергликемии, гиперурикемии и расстройств верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а для некоторых препаратов — гепатотоксичность.

### ***Антигипертензивная терапия***

Лечение артериальной гипертензии относится к патогенетической терапии, поскольку она может вносить вклад в формирование и прогрессирование метаболического синдрома. Преимуществом должны пользоваться препараты, по крайней мере нейтрально влияющие на обменные процессы, еще лучше, если они будут способствовать снижению инсулинорезистентности, улучшению показателей углеводного, липидного и пуринового обменов, а также обладать органопротективными эффектами

(кардио-, нефро-, вазопротекция) с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, фибринолиз, а также доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки. Зачастую необходимо использовать комбинированную терапию с воздействием на различные звенья патогенеза артериальной гипертензии, характерные для метаболического синдрома.

Мочегонные препараты при метаболическом синдроме не являются средствами первого выбора для достижения нормализации артериального давления. Тем не менее в ряде случаев они могут использоваться при данной патологии, так как одним из основных механизмов развития артериальной гипертензии при метаболическом синдроме является гиперволемия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Следует помнить о возможности серьезных побочных эффектов этих лекарств — гипокалиемии (она, в свою очередь, может снижать чувствительность тканей к инсулину с развитием компенсаторной гиперинсулинемии), нарушениях углеводного, липидного и пуринового обменов.

Для длительной терапии наиболее подходящими являются *тиазидные (гипотиазид) и тиазидоподобные диуретики (индапамид, индапамид-ретард)*. Во многих многоцентровых проспективных исследованиях при лечении артериальной гипертензии *тиазидными и тиазидоподобными диуретиками* отмечено более частое развитие сахарного диабета и подагры (исследование INSIGHT и др.) по сравнению с применением других групп антигипертензивных препаратов. Необходимо отметить, что описанные эффекты были дозозависимыми. Поэтому при регулярном приеме доза гипотиазиды не должна превышать 25 мг/сут, а желательнее — 6,25–12,5 мг/сут, что значительно снижает риск развития неблагоприятных метаболических эффектов.

Индапамид, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилататора, в меньшей степени влияет на метаболические факторы риска, что делает его препаратом выбора в данной группе лекарств. Рекомендуемая доза — 1,25–2,5 мг/сут (непролонгированная форма) или 1,5 мг в сутки (ретардированная форма арифон-ретард).

Небольшие дозы тиазидных мочегонных средства рационально комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов к ангиотензину, которые нивелируют некоторые побочные эффекты мочегонных.

Применение *калийсберегающих мочегонных* препаратов ограничено для применения у больных с сахарным диабетом из-за высокого риска развития гиперкалиемии. В настоящее время нет убедительных данных о наличии неблагоприятного метаболического действия калийсберегающих диуретиков, хотя их влияние на углеводный и липидный обмен изучено недостаточно.

Применение  *$\beta$ -адреноблокаторов* для коррекции артериальной гипертензии при метаболическом синдроме рационально в связи с наличием гиперсимпатикотонии при этом состоянии. Однако эти лекарства, особенно неселективного действия, при использовании в больших дозах могут ослаблять секрецию инсулина, вызывать гипергликемию, удлинять гипогликемические состояния, маскировать симптомы гипогликемии, а также неблагоприятно влиять на липидный состав плазмы крови. Поэтому предпочтение следует отдавать высокоселективным  $\beta$ -адреноблокаторам, таким как бисопролол, бетаксоллол, метопролола сукцинат, небиволол и карведилол, эффективность и безопасность применения которых у пациентов с метаболически-

ми нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа доказана. Последние два препарата помимо высокой  $\beta_1$ -селективности обладают дополнительными преимуществами. Небиволол влияет на продукцию оксида азота, что приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину. Карведилол наряду с блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов блокирует также и  $\beta_2$ - и  $\alpha$ -адренорецепторы. Такая комбинация эффектов благоприятна в отношении обменных нарушений, свойственных метаболическому синдрому. Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом необходимо применять высокоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (бетаксалол, бисопролол, небиволол и др.) в составе комбинированной терапии и не использовать высокие дозы.

*Антагонисты кальциевых каналов* дигидропиридиновые — нифедипин (только в форме препаратов длительного действия) и недигидропиридиновые — верапамил, дилтиазем (тоже в форме ретардированных лекарств) эффективны и безопасны при коррекции артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. На фоне применения этих препаратов наблюдаются снижение инсулинорезистентности, отсутствие отрицательного воздействия на углеводный, липидный и пуриновый обмены, вазопротективное и нефропротективное действие (доказано для негидропиридиновых препаратов), а также благоприятное влияние на функцию эндотелия.

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (антагонисты рецепторов к ангиотензину)* — препараты первого выбора для лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. Обладают выраженным гипотензивным эффектом, цито- и органопротективным действием в отношении эндотелия, почек, сердца, мозга, метаболически нейтральны или даже благоприятны; улучшают функцию эндотелия, тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз. Блокаторы рецепторов к ангиотензину способны снижать уровень мочевой кислоты (лосартан).

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину способствует уменьшению количества новых случаев сахарного диабета 2-го типа у пациентов с артериальной гипертензией.

На фоне лечения телмисартаном (Микардисом) в дозе 80 мг/сут у ликвидаторов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией ( $n = 34$ ) у 93% пациентов уже через 1 мес наблюдается значительное снижение артериального давления, при этом целевые значения АД были достигнуты у 65% пациентов. Выявлено достоверное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови в среднем на 6,8% [до лечения —  $(426,7 \pm 64,3)$  мкмоль/л, после лечения —  $(397,6 \pm 72,7)$  мкмоль/л,  $P < 0,05$ ]. Таким образом, учитывая умеренный гипоурикемический эффект, метаболическую нейтральность и выраженный гипотензивный эффект, телмисартан может быть использован для лечения пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом в сочетании с умеренной гиперурикемией.

Заслуживает внимания еще один препарат, который является первым прямым ингибитором ренина — *алискирен (расилез)*. Этот препарат эффективно снижает артериальное давление, хорошо переносится, не оказывает неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен и обладает органопротективным эффектом. В настоящее время проводятся масштабные клинические исследования (ALTITUDE, ASPIRE HIGHER), целью которых является изучение влияния алискирена на исходы

сердечно-сосудистых заболеваний. Алискирен используется как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными препаратами.

Лечение алискиреном (расилез) в дозе 300 мг/сут у ликвидаторов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией в течение 1 мес способствует значительному снижению артериального давления в 80% случаев, при этом целевые значения артериального давления были достигнуты в 54% случаев. Кроме того, применение алискирена у этой категории больных дополнительно способствует достоверному снижению концентрации в плазме триглицеридов ( $P < 0,05$ ), холестерина ЛПОНП ( $P < 0,05$ ) и мочевой кислоты ( $P < 0,01$ ).

Из класса препаратов центрального действия в настоящее время применяются в основном лишь *агонисты I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов*. Они умеренно эффективны в гипотензивном отношении, неплохо переносятся, благотворно влияют на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен за счет уменьшения центральной симпатической импульсации, снижают активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон, способствуют снижению массы тела и обладают выраженным кардиопротективным действием. Отдаленные влияния на риски серьезных сердечно-сосудистых осложнений еще нуждаются в изучении, поэтому при метаболическом синдроме наиболее целесообразно их использовать в комбинированной терапии.

*α-адреноблокаторы*, наряду со значительным гипотензивным действием, обладают рядом метаболических преимуществ, важных при метаболическом синдроме: увеличивают чувствительность тканей к инсулину, за счет чего улучшают углеводный и липидный обмен, благоприятно воздействуют на гемостаз и эндотелиальную функцию. Кроме того, они эффективно подавляют явления простатизма. Однако эти лекарства могут вызывать усиление симпатической стимуляции сердца, постуральную гипотензию и способствовать развитию сердечной недостаточности. В связи с этим применять эти препараты следует осторожно, лучше в комбинации с β-адреноблокаторами.

*Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом* — используется при неэффективности монотерапии артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом, особенно при наличии артериальной гипертензии I–III степени, а также сахарного диабета 2-го типа. Наиболее рациональным для использования у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа является сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов к ангиотензину с антагонистами кальциевых каналов, что оказывает наиболее благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен у данной категории больных. Следует избегать комбинации β-адреноблокатора и тиазидоподобного диуретика, так как оба препарата неблагоприятно влияют на метаболизм этих веществ.

### ***Антиагрегантная терапия***

Для пациентов с метаболическим синдромом характерно снижение активности фибринолитической системы в результате повышения концентрации и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена-1, что значительно увеличивает у них риск развития тромботических осложнений. Поэтому для больных с умерен-



но-высоким риском с целью первичной профилактики, а для больных с высоким и очень высоким риском — с целью лечения необходимо назначать аспирин в дозе 75–100 мг в сутки. При наличии противопоказаний к аспирину у больных с высоким и очень высоким риском возможно применение клопидогреля.

Заболеемость метаболическим синдромом приобретает характер эпидемии, которая не минует и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Только своевременная (ранняя) диагностика метаболического синдрома и достижение целевых уровней его основных компонентов могут предупредить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета.

## Литература

*Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (3-й пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профил. — 2008. — Т. 7, № 6 (приложение 2). — 31 с.*

*Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8, № 6, приложение 2. — 29 с.*

*Хейль В., Коберштейн Р., Цавта Б.* Референтные пределы у взрослых и детей. Преаналитические предосторожности. — М.: Лабпресс, 2001. — 60 с.

*Хирманов В.Н., Сидоров М.Г.* Группы риска развития осложнений сердечно-сосудистой патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. — 2009. — № 1. — С. 5–10.

*Чазова И.Е., Мычка В.Б.* Первые результаты Российской программы «Апрель» (Эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией) // Ожирение и метаболизм. — 2005. — Т. 1, № 3. — С. 13–21.

*Alberti K.G., Zimmet P.Z.* Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15, N 7. — P. 539–553.

*Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance — the STOP-NIDDM Trial // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 486–494.

*Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. et al.* The metabolic syndrome // Endocr. Rev. — 2008. — Vol. 29, N 7. — P. 777–822.

*Deen D.* Metabolic syndrome: time for action // Am. Fam. Physician. — 2004. — Vol. 69, N 12. — P. 2875–2882.

*Duncan G.E., Perri M.G., Theriaque D.W. et al.* Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 3. — P. 557–562.

*Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.* The metabolic syndrome // Lancet. — 2005. — Vol. 365, N 9468. — P. 1415–1428.

*Gaby A.R.* Adverse Effects of Dietary Fructose // Alternative Medicine Review. — 2005. — Vol. 10, N 4. — P. 294–306.

*Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, N 6. — P. 393–403.

*Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjuström L.* XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 1. — P. 155–161.

## 2.1.2. Кальциноз в сердечно-сосудистой системе у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Эпидемиология, патогенез, морфология, методы диагностики и терапии

У людей, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, отмечается значительно более высокий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости, по сравнению с остальным населением. По современным данным, заболеваемость ликвидаторов в 4 раза выше, чем у мужского населения России. В специальном исследовании, выполненном во ВЦЭРМ МЧС РФ, было установлено, что у ликвидаторов заболеваемость патологией системы кровообращения за последние 10 лет выросла в 3,2 раза.

Одними из ведущих причин смертности у ликвидаторов чаще всего являются острые сосудистые события — тромбозы и эмболии. Важнейшей предпосылкой этого является сердечно-сосудистый кальциноз.

Процесс кальциноза в системе кровообращения, т. е. куммуляция солей кальция в стенках сосудов или структурах сердца — длительное время считался в основном результатом пассивных инволютивных изменений и был в этом качестве впервые описан в 1904 г. И. Менкенбергом. В последнее время представления о природе процесса сердечно-сосудистой кальцификации претерпели существенные изменения.

**Эпидемиология.** По данным ВОЗ, к 2020 г. в мире число людей старше 65 лет составит 690 миллионов человек, а уровень смертности от неинфекционных заболеваний (в первую очередь от сердечно-сосудистых) достигнет 49,7 млн случаев в год. В России доля пожилых людей в составе населения превышает 20%, поэтому особый интерес клиницистов вызывают заболевания, развивающиеся в пожилом возрасте. (Вторая Всемирная ассамблея по проблемам старения, 2002). Тем не менее, несмотря на то что кальцификация наиболее часто встречается в старших возрастных группах, влияние факторов риска в значительной мере предопределяет развитие и течение процесса в более раннем возрасте. Факторы риска развития ранней кальцификации коронарных артерий подобны таковым при атеросклерозе и включают в себя артериальную гипертензию, повышенный индекс массы тела и низкий уровень ЛПВП (Mahoney L.T. et al., 1996). Значительно повышает риск развития коронарного кальциноза наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, а наличие терминальной стадии хронической почечной недостаточности приводит к выраженному накоплению кальция в артериях из-за значительных отклонений в кальциевом и фосфорном гомеостазе. Не так давно показана тесная взаимосвязь атеросклероза аорты и коронарных артерий, кальциноза артерий и клапанов сердца и остеопорозом. Анализ частоты ампутаций нижних конечностей, смертности и частоты развития коронарных осложнений подтверждает, что артериальный кальциноз является мощным предиктором развития данных осложнений, и значимость кальцификации сохраняется даже после коррекции традиционных факторов риска. Например, при выявлении кальциноза коронарных артерий по данным электроннолучевой или спиральной КТ, риск развития тяжелых коронарных осложнений увеличивается в 5–7 раз и сохраняется, несмотря на возраст. Кальциноз бедренной артерии обуславливает почти трехкратное увеличение риска ампутации. Недавно полученные данные позволяют предположить, что коронарные осложнения и по-



вреждение органов-мишеней связаны в большей степени со снижением эластичности артерий, чем с окклюзионными повреждениями (Iribarren C. et al., 2000; Lehto S. et al., 1996; Leoncini G. et al., 2006)

По данным ВЦЭРМ (2008–2009 гг.), у ликвидаторов с сердечно-сосудистой патологией полное отсутствие кальциноза коронарных артерий выявлено только у 13,4% пациентов, тогда как в 86,6% выявлен кальциноз коронарных артерий различной степени выраженности. При этом необходимо отметить, что в 25% случаев кальциноз коронарных артерий сочетался с кальцифицирующим поражением других артериальных бассейнов (поражение ветвей дуги аорты и кальциноз брюшной аорты и подвздошных артерий).

**Патогенез.** Становится очевидным, что кальцификация — активно регулируемый процесс, который отчасти связан с атеросклерозом и его факторами риска (Raggi P. et al., 2000; Jeziorska M. et al., 1998).

Основными патогенетическими механизмами развития артериального кальциноза является комплекс гуморальных и клеточных компонентов. Принято считать, что в основе развития кальциноза лежит нарушение баланса между факторами, ответственными за процесс стимуляции и ингибирования кальцификации.

В настоящее время в атеросклеротических бляшках человека показана экспрессия ряда коллагеновых и неколлагеновых матричных белков, таких как остеокальцин, костный сиалопротеин, остеопонтин, остеонектин, коллаген I типа, щелочная фосфатаза, костный морфогенетический белок-2, Msx-2, Cbfa-1, матричный Gla-белок, остеопротегерин и др., являющихся позиционными регуляторами кальциноза.

Сам же процесс кальциноза происходит за счет отложения кристаллов гидроксипатита кальция остеобластоподобными клетками, появление которых в сосудистой стенке в настоящее время является известным и доказанным фактом.

Стимулируют процесс артериального кальциноза факторы, вызывающие остеогенез и трансформацию клеток сосудистой стенки (особенно гладкомышечных клеток меди (ГМК) в остеобласты. К ним относятся такие факторы, как костные морфогенетические протеины (BMP) — BMP2, BMP4. Белки BMP2 и BMP4 вовлечены в процесс минерализации и локальную индукцию воспаления, а BMP7, напротив, тормозит процесс отложения кальция в сосудах (Johnson R.C., Jane A., 2006).

В остеобластоподобные клетки могут дифференцироваться несколько клеток в пределах сосудистой стенки. Гладкомышечные клетки меди могут проявлять остеобластический фенотип при воздействии костного морфогенетического протеина BMP2 (синтезируемого эндотелиальными клетками, подвергнутыми воздействию гипоксии, окислительного стресса, турбулентного кровотока, высокого давления и воспаления) и BMP4 (синтезируемого пенистыми клетками, после стимуляции их окисленными липопротеинами низкой плотности). Точно так же происходит и при уменьшении уровня фосфата и тоже вызывает в гладкомышечных клетках переход к остеобластическому фенотипу. Эти остеобластоподобные клетки характеризуются увеличенной продукцией факторов транскрипции, а также и повышением синтеза щелочной фосфатазы.

Велика роль в генезе кальциноза содержания в крови фосфата и активности секреции паратиреоидного гормона, а также длительного приема пациентом таких препаратов, как варфарин или кортикостероиды.

Одним из гуморальных маркеров кальцификации является активность щелочной фосфатазы (Whyte M.P., 1994). Костная щелочная фосфатаза (ЩФ) является функциональным фенотипическим признаком остеобластов и часто используется в качестве молекулярного индикатора сосудистой кальцификации. Считается, что ЩФ разрушает ингибиторы кальцификации и гидролизует фосфорные эфиры с образованием свободных фосфатов, которые необходимы для минерализации костной ткани. По-видимому, аналогичным образом под влиянием ЩФ происходит отложение минеральных структур в сосудистой стенке. В эксперименте показано, что классические активаторы атерокальциноза — морфогенетический белок BMP2 и окисленные ЛПНП, повышают активность ЩФ в культуре СГМК. В результате происходит снижение уровня неорганического пирофосфата, который служит субстратом для ЩФ и мощным ингибитором сосудистой кальцификации.

Придается значение также влиянию таких факторов, как окислительный стресс, апоптоз и неангиогенез.

Существуют также обоснованные предположения о возможном участии в развитии кальцификации периферических артерий и клапанов сердца инфекционных агентов, таких как *Chlamydia pneumoniae*. Персистенция хламидий обнаруживают в хрящевой, костной ткани и фокусах эктопического кальциноза. По предположениям некоторых исследователей, иммунное воспаление, фиброз и кальцификация играют роль защитной, ограничивающей реакции в месте внедрения возбудителя, в частности — хламидий (Glader C.A. et al., 2003).

Данные ВЦЭРМ по анализу иммуноглобулинов класса G к *Chlamydia pneumoniae* свидетельствуют о наличии антител данного класса у 48,5% ликвидаторов с атерокальцинозом.

Ингибирующее влияние на развитие кальциноза достоверно известно в отношении:

- **неорганического фосфата** (Rutsch F. et al., 2003);
- **матричного GLa протеина (MGP)** (Jono S. et al., 2004) — мощного ингибитора кальцификации сосудов, синтезируемого хондроцитами и гладкомышечными клетками меди.

Роль MGP в кальцификации сложна. MGP модулирует как клеточную дифференцировку, так и кальцификацию за счет механизмов, которые полностью не выяснены. Показано, что MGP может напрямую подавлять формирование кристаллов кальция. Недавно было показано, что MGP подавляет дифференцировку гладкомышечных клеток по остеогенному пути за счет связывания мощного фактора остеогенной и хондрогенной дифференцировки, BMP2, тем самым препятствуя его взаимодействию с рецепторами. Влияние MGP на BMP2 зависит от степени витамин К-зависимого  $\gamma$ -карбоксилирования MGP. Риск повышенной кальцификации определяется не количеством MGP, а его недостаточной функциональной активностью из-за нарушения  $\gamma$ -карбоксилирования. Таким образом, MGP, витамин К-зависимый белок, является мощным ингибитором артериальной кальцификации *in vivo*. Низкий уровень циркулирующего MGP и нарушенное  $\gamma$ -карбоксилирование в местах его тканевой экспрессии связаны с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии;

- **остеопонтина (OPN)**, который представляет собой адгезионный фосфорилированный гликопротеин, экспрессируемый некоторыми типами клеток. В костной ткани он является одним из основных неколлагеновых белков костного матрикса и

синтезируется остеобластами, остеоцитами и остеокластами. OPN участвует в костном гомеостазе, как подавляя минеральное отложение, так и стимулируя дифференцировку остеокластов и усиливая их активность. Наличие повторов, богатых электроотрицательными остатками глутаминовой и аспарагиновой кислот, также как и кальций-связывающий сайт, позволяют OPN крепко связываться с гидроксиапатитом. Кроме того, OPN защищает клетки от апоптоза. Гистологические исследования показали, что наибольшая концентрация OPN наблюдается в местах образования кальцифицированных атеросклеротических бляшек. В области бляшки OPN экспрессируется макрофагами, гладкомышечными клетками меди и эндотелиоцитами. Недавно показано, что уровень OPN плазмы крови, независимо от традиционных факторов риска, значительно выше у больных с заболеваниями коронарных сосудов и зависит от тяжести состояния (Steitz S.A. et al., 2002);

- **остеопротегерина (OPG)**, который относится к семейству рецепторов TNF- $\alpha$  и является непрямым ингибитором остеокластогенеза. Показано, что OPG экспрессируется в культуре гладкомышечных клеток меди коронарных артерий. В ранних атеросклеротических поражениях на стадии липидных полосок экспрессия OPG выявлена в эндотелиальных клетках, выстилающих стенки сосудов. На стадии фиброатеромы OPG экспрессировался в клетках интимы в кромочных областях бляшек, а в фиброкальцифицированных бляшках — по границе костных структур и в клетках воспаления. Присутствие OPG на границах костных структур доказывает его функцию ингибитора костной резорбции. Результаты первого клинического исследования OPG подтвердили его способность выступать в качестве терапевтического средства, замедляющего остеопороз (Hofbauer L.C. et al., 2001);

- **и фетуина**, который, в противоположность OPN, OPG и MGP, функционирующих в пределах сосудистой стенки, также известен как  $\alpha_2$ -гликопротеин Хереманс—Шмида ( $\alpha_2$ -Heremans—Schmid glycoprotein, Ahsg). Фетуин представляет собой циркулирующий ингибитор кальцификации. In vitro фетуин подавляет образование кристаллов гидроксиапатита de novo, не оказывая влияния на уже сформированные кристаллы. Экспериментальные данные подтверждают важную роль фетуина в кальцификации; так, у мышей, дефицитных по этому белку, развивается обширная кальцификация мягких тканей миокарда, почек, языка и кожи (Ketteler M., 2005).

**ВМР7** предотвращает переход ГМК к остеобластному фенотипу путем усиления экспрессии гладкомышечного  $\alpha$ -актина. В этом процессе принимают участие белки p21 и Smad 6 и Smad 7. В экспериментальных исследованиях по моделированию сосудистой атерокальцификации установлено, что добавление к клеточной культуре ВМР7 предотвращало прогрессирование сосудистой кальцификации. Данный эффект коррелировал со снижением экспрессии остеокальцина в атероматозных бляшках и стенке сосудов (Davies M.R., Hruska K.A., 2003).

### *Морфологические формы кальциноза в сердечно-сосудистой системе*

*Атерокальциноз.* Кальциноз атеросклеротически измененных артерий является наиболее распространенной формой сердечно-сосудистого кальциноза. Кальцификация часто возникает в тех зонах атеросклеротических бляшек, где имеется комбинация клеточного некроза, воспаления и депонирования холестерина. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) после окисления стимулируют миграцию

T-лимфоцитов и макрофагов к зоне поражения. Атеросклеротический кальциноз формируется через процесс, подобный эндохондральному окостенению, хондрогенезу (в данном случае хрящевой метаплазии), предшествует индукция остеобластов и пластинчатый остеогенез.

*Кальциноз меди артерий.* В отличие от атеросклеротического кальциноза, кальциноз средней оболочки артерий (также известный как склероз Менкеберга) развивается в процессе, подобному внутримембранному остеогенезу, потенцированному пузырьками матрикса, без промежуточного формирования хряща. Этот вариант распространен при диабете, ХПН и в старческом возрасте (Davies M.R., Hruska K.A., 2003).

*Уремическая кальцифилаксия.* В отличие от других типов сосудистого кальциноза, сосудистая уремическая кальцифилаксия или кальцифицирующая уремическая артериолопатия, представляет собой системный процесс, характеризующийся диффузным кальцинозом артерий малого и среднего размера и артериол с пролиферацией их интимальных слоев и заканчивающейся тканевым некрозом. Этот вариант встречается, в частности, при широко распространенном подкожном кальцинозе мягких тканей, который развивается при превышении физиологического порога растворимости фосфата кальция ( $60 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$ ) и не зависит от активных остеогенных процессов. Это редкое осложнение хронической почечной недостаточности и вторичного гиперпаратиреоза, диабета, ожирения и гиперкоагуляционных состояний. (Mathur R.V. et al., 2001). Ему часто предшествует терапия варфарином или значительная потеря в весе, а также применение иммунодепрессантов.

*Кальциноз клапанов сердца.* Кальциноз сердечных клапанов представляется процессом, имеющим общие черты как с атеросклеротическим кальцинозом, так и с кальцификацией средней оболочки артерий. При кальцинозе аортального клапана в пораженных створках выявляют элементы костной метаплазии, фокусы зрелой губчатой костной ткани и эндохондральной оссификации (Mazzone A. et al. 2004).

**Диагностика.** Основные методы диагностики сосудистого кальциноза направлены, прежде всего, на выявление участков кальцинированных сосудов в организме и подразделяются на инвазивные и неинвазивные, а также отличаются различной чувствительностью и специфичностью.

*Рентгенография и рентгеноскопия* — рентгенография и рентгеноскопия позволяют выявить области выраженного кальциноза, а рентгеноскопия также может быть использована для выявления фокусов умеренного и обширного кальциноза. С помощью этих методов невозможно обнаружить минимальные проявления кальцификации. Также они характеризуются низкой чувствительностью по сравнению с современными лучевыми методами диагностики (электронно-лучевая компьютерная томография) — около 52%, хотя специфичность их достаточно высока (Agatston A.S. et al., 1990).

*Трансторакальная эхокардиография* — превосходный инструмент для обнаружения кальциноза клапанов сердца. К сожалению, этот метод очень редко используется для визуализации коронарных артерий и не дает возможности количественной оценки кальциноза (Wexler L. et al., 1996).

При выполнении *внутрисосудистого ультразвукового исследования* (IntraVascular UltraSound — IVUS) возможно выявление кальциноза сосуда в виде гиперэхогенных областей в пределах сосудистой стенки (включая и атеросклеротические бляшки,

интиму, медию и адвентицию), хотя возможна и гипердиагностика в связи гиперэхогенностью плотных фиброзных бляшек. При идентификации, например, коронарного кальциноза данный метод обладает превосходной чувствительностью и специфичностью, 90% и 100% соответственно (Friedrich G.J. et al., 1994; Escolar E. et al., 2006). И, несмотря на то, что IVUS является чрезвычайно чувствительным и специфичным методом для определения сосудистого кальциноза, он инвазивен и дает полуколичественные результаты, позволяя визуализировать сосуды определенного калибра и только ограниченную часть коронарного русла. Кроме того, применение данного метода связано с повышенным риском расслоения артерий в зонах кальцинированных атеросклеротических бляшек и более ценно в выявлении зон обширного кальциноза. Инвазивность метода означает ограничение его использования в качестве скринингового метода диагностики.

*Электронно-лучевая компьютерная томография (ЭЛТ)* является неинвазивным и эффективным методом обследования сосудистого, а особенно, коронарного русла. С помощью ЭЛТ возможно получать уникальную информацию о наличии кальциноза коронарных артерий, так называемый кальциевый индекс (КИ), отражающий степень кальциноза коронарных артерий. Этот индекс имеет тесную взаимосвязь с тяжестью коронарного атеросклероза и степенью обструктивного поражения коронарных артерий (Rumberger J.A. et al., 1995).

В последние годы клиника начала активно оснащаться аппаратами для *мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ)*. В связи с этим проведена адаптация методики определения КИ для приборов МСКТ, выпущенных в массовое производство. Этот неинвазивный тест прост и необременителен для пациента и способен, независимо от наличия традиционных факторов риска, достоверно выявлять возможность развития ИБС. Это особенно важно для пациентов без клинических проявлений и лиц, профессия которых связана с повышенной ответственностью (пилоты самолётов, машинисты поездов, водители общественного транспорта и др.). По данным ВЦЭРМ (2008–2009 гг.), пациентам выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки с оценкой кальциноза в программе «CALCIUM SCORING» с определением кальциевого индекса по Agaston и оценкой степени поражения коронарных артерий и коронарного риска. При КИ менее 10 коронарный риск считался низким, при показателях КИ от 10 до 100 — умеренным и при КИ от 100 до 400 и свыше 400 коронарный риск и кальциноз коронарных артерий оценивался как высокий и крайне высокий соответственно. Среди ликвидаторов, прошедших обследование на отделении кардиологии ВЦЭРМ, 11,9% пациентов имели низкий и 20,9% умеренный коронарный риск. Наличие высокого и крайне высокого коронарного риска выявлено у 31,3 и 22,4% пациентов соответственно. Отмечено также, что высокий и крайне высокий коронарный риск характеризовался клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий в виде стенокардии напряжения II функционального класса у 59% и стенокардией III функционального класса у 7% пациентов.

### ***Принципы профилактики и лечения сосудистой кальцификации***

Профилактика и терапевтическое лечение кальциноза окажется наиболее эффективным на ранних стадиях его развития и особенно при наличии и раннем выявлении факторов риска развития кальцификации. Основные принципы профилактики

и терапии направлены на патогенетические звенья процесса кальциноза и гомеостаза кальция, липидного обмена и иммунной реактивности организма и состоят в предупреждении эндотелиальной дисфункции, предотвращении активации каскада воспалительных реакций, уменьшении липидной инфильтрации, предупреждении развития ангиотензинопосредованных эффектов и уменьшении прогрессии эктопической кальцификации и остеопороза.

Наиболее эффективной терапевтической стратегией у пациентов с кальцификацией, по последним данным, является применение нескольких патогенетически активных классов препаратов: ингибиторов АПФ, блокаторов медленных кальциевых каналов и ингибиторов HMG-CoA-редуктазы (статинов), препаратов корректирующих фосфорно-кальциевый обмен.

Прием ингибиторов АПФ способствует улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка, снижению массы миокарда левого желудочка, уменьшению воспалительной инфильтрации и замедлению накопления ЛПНП в клапанах сердца (O'Brien K.D. et al. 2002).

У статинов кроме непосредственных гиполипидемических эффектов в последнее время выявлен ряд плеотропных эффектов, с помощью которых возможно влиять на процесс кальцификации. К ним относятся противовоспалительные эффекты — статины понижают в сыворотке уровень С-реактивного белка независимо от снижения уровня ЛПНП. Кроме того, исследования *in vitro* продемонстрировали, что статины уменьшают секрецию провоспалительных цитокинов эндотелиальными клетками и макрофагами. А недавние проведенные исследования позволили предположить значение еще одного альтернативного механизма действия статинов в уменьшении и ограничении процесса кальциноза — угнетение апоптоза.

Многие эксперты рекомендуют терапию статинами при сочетании кальциноза клапанов сердца с атеросклерозом коронарных артерий или гиперхолестеринемией (Rajamannan N.M., Otto C.M., 2004; Quinn D.W., Spinler S.A., 2005).

Среди блокаторов медленных кальциевых каналов крупные исследования, в которых оценивалась прогрессия кальциноза сосудов, проведены с использованием препарата «ОСМО-адалат» (исследования INSIGHT и ENCOR). В специальном фрагменте исследования INSIGHT у больных с исходно выраженным кальцинозом коронарных артерий посредством спиральной компьютерной томографии оценивали динамику этого процесса на протяжении 3 лет. Установлено что лечение ОСМО-адалатом препятствовало прогрессированию артериального кальциноза (Motro M., Shemesh J., 2001).

Кроме того, результаты проведенных исследований позволяют предполагать эффективность препаратов, направленных на улучшение всасывания кальция и ограничение поступления фосфата с пищей (препараты кальция и/или их сочетание с витамином D) и замедление костной резорбции (бисфосфонаты) в предупреждении развития нарушений минерального обмена и прогрессирования кальциноза. Помимо ограничения поступления фосфата с пищей больным, как правило, назначают различные препараты, связывающие фосфаты в кишечнике, препятствуя их абсорбции. К таким веществам относятся: соли алюминия, соли кальция (алгинат, ацетат, карбонат, цитрат), карбонат и гидроксид магния, а также Севеламер (Rena-Gel) — новый препарат для связывания фосфата, не содержащий кальция и алюминия.



В рандомизированных исследованиях отмечено, что Севеламер уменьшает прогрессию кальциноза коронарных артерий и аорты у больных на программном гемодиализе (Terai K. et al., 2009).

Таким образом, можно заключить, что сердечно-сосудистый кальциноз представляется сложным, регулируемым процессом, являющимся независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых осложнений и широко распространен в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Это многофакторный процесс, контролируемый множеством активаторов и ингибиторов, находящихся в тесной связи и в этот процесс включены и воспалительные клетки, локализирующиеся в артериальной стенке, а также инфекционные агенты. Современные методы диагностики позволяют рано и достоверно выявить наличие кальциноза и дать ему количественную оценку. Проблема кальциноза продолжает оставаться актуальной и требовать проведения дальнейших исследований для уточнения молекулярных механизмов, приводящих к кальцинозу и развития методов лечения, базирующихся на знании этих механизмов, для предотвращения его развития и прогрессии.

## Литература

*Пожилые люди в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы: Нац. докл. Вторая Всемирная ассамблея по проблемам старения 2002* Апр. 8–12. — Мадрид, Испания. М. : Права человека; 2002.

*Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al.* Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1990. — Vol. 15. — P. 827–832.

*Davies M.R., Hruska K.A.* Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60. — P. 472–479.

*Davies M.R., Lund R.J., Hruska K.A.* BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1559–1567.

*Escobar E., Weigold G., Fuisz A., Weissman N.J.* New imaging techniques for diagnosing coronary artery disease // *CMAJ.* — 2006. — Vol. 174. — P. 487–495.

*Friedrich G.J., Moes N.Y., Muhlberger V.A. et al.* Detection of intralésional calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern // *Am. Heart J.* — 1994. — Vol. 128. — P. 435–441.

*Glader C.A., Birgander L.S., Soderberg S. et al.* Lipoprotein (a), Chlamidia pneumoniae, leptin and tissue plasminogen activator as risk markers for valvular aortic stenosis // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 198–208.

*Hofbauer L.C., Shui C., Riggs B.L. et al.* Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF-kappaB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 280. — P. 334–339.

*Iribarren C., Sidney S., Sternfeld B., Browner W.S.* Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease // *JAMA.* — 2000. — Vol. 283. — P. 2810–2815.

*Jeziorska M., McCollum C., Wooley D.E.* Observations on bone formation and remodelling in advanced atherosclerotic lesions of human carotid arteries // *Virchows Arch.* — 1998. — Vol. 433. — P. 559–565.

*Johnson R.C., Jane A.* Leopold and Joseph Loscalzo Vascular Calcification: Pathobiological Mechanisms and Clinical Implications // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 99. — P. 1044–1059.

*Jono S., Ikari Y., Vermeer C. et al.* Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography. // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 91. — P. 790–794.

*Ketteler M.* Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2005. — Vol. 14. — P. 337–342.

*Lehto S., Niskanen L., Suhonen M. et al.* Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — Vol. 16. — P. 978–983.

*Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M.* Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM // *Diabetes Care.* — 1996. — Vol. 19. — P. 607–612.

*Leoncini G., Ratto E., Viazzi F. et al.* Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 48. — P. 397–403.

*Mahoney L.T., Burns T.L., Stanford W. et al.* Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: The muscatine study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 27. — P. 277–284.

*Mathur R.V., Shortland J.R., el-Nahas A.M.* Calciphylaxis // *Postgrad. Med. J.* — 2001. — Vol. 77. — P. 557–561.

*Mazzone A., Epistolato M.C., de Caterina R. et al.* Neoangiogenesis, Tlymphocyte infiltration and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43. — P. 1670–1676.

*Motro M., Shemesh J.* Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37. — P. 1410–1413.

*O'Brien K.D., Shavelle D.M., Caulfield M.T. et al.* Association of the angiotensin-converting enzyme with lowdensity lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2224–2230.

*Quinn D.W., Spinler S.A.* Efficacy of statins in prevention progression aortic stenosis // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* — 2005. — Vol. 62. — P. 979–981.

*Raggi P., Callister T.Q., Cooil B. et al.* Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 850–855.

*Rajamannan N.M., Otto C.M.* Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 1180–1182.

*Rumberger J.A., Simons D.B., Fitzpatrick L.A. et al.* Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 2157–2162.

*Rutsch F., Ruf N., Vaingankar S. et al.* Mutations in ENPP1 are associated with ‘idiopathic’ infantile arterial calcification // *Nat. Genet.* — 2003. — Vol. 34. — P. 379–381.

*Steitz S.A., Speer M.Y., McKee M.D. et al.* Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification // *Am. J. Pathol.* — 2002. — Vol. 161. — P. 2035–2046.

*Terai K., Nara H., Takakura K. et al.* Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels // *M. Br. J. — Pharmacol.* — 2009. — Vol. 156, N 8. — P. 1267–1278.

*Wexler L., Brundage B., Crouse J. et al.* Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94. — P. 1175–1192.

*Whyte M.P.* Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization // *Endocr Rev.* — 1994. — Vol. 15. — P. 439–461.



### 2.1.3. Гипертоническая болезнь

Артериальная гипертензия неоднородна и многообразна. Иногда она бывает следствием и симптомом определенных заболеваний (симптоматическая гипертензия), но значительно чаще выступает в самостоятельной роли первичной болезни (гипертоническая болезнь, или первичная гипертензия), корни которой, как правило, кроются во множестве факторов риска (генетических и приобретенных). В свою очередь, артериальная гипертензия (все чаще ее называют так, не конкретизируя причины) оказывает болезнетворное воздействие, играя двойную деструктивную роль. С одной стороны, исподволь вызывает хронические повреждения органов-мишеней (гипертрофия миокарда, гипертоническая артериопатия, гипертензивная нефропатия, гипертензивная энцефалопатия и т. д.), с другой стороны — она внезапно «взрывает» мишени (прямо или косвенно вызывая инфаркт миокарда, мозговой инсульт, расслоение аорты и т. п.). И сложности причин, и опасности артериальной гипертензии заслуживают специального рассмотрения.

**Гипертоническая болезнь** — частое заболевание, вызванное сочетанием ряда генетических и приобретенных причин, основным проявлением которого является артериальная гипертензия. В силу распространенности и морбидности гипертоническая болезнь является основным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у населения нашей страны и, в частности, в ее субпопуляции — у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. В то же время гипертоническая болезнь является корректируемым (модифицируемым) фактором риска. Эффективное лечение этого заболевания позволяет снизить развитие тяжелых осложнений и смерти.

По данным исследования, выполненного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», распространенность гипертонической болезни среди взрослых граждан нашей страны составляет 40% (Шальнова С.А. и др., 2004). У ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (по данным Северо-Западного регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра) гипертоническая болезнь в настоящее время зарегистрирована в 35% случаев (Александрин С.С. и др., 2010). На первый взгляд этот показатель лишь несколько меньше. Однако если учесть, что средний возраст в субпопуляции ликвидаторов значительно превышает таковой в целой популяции, то следует сделать вывод, что заболевание выявлено далеко не у всех ликвидаторов. Осведомленность больных с артериальной гипертензией о наличии у них заболевания в России в последнее время выросла до 77,9% (Шальнова С.А. и др., 2004). В то же время среди ликвидаторов, поступающих в клинику ВЦЭРМ, она приближается к 100%. В общей популяции принимают антигипертензивные препараты 60% больных с артериальной гипертензией, из них эффективно лечатся 22% пациентов (Шальнова С.А. и др., 2004), среди пациентов нашей клиники эти показатели составляют соответственно 75 и 60%. Можно сделать вывод о том, что, с точки зрения активного профилактического вмешательства, наиболее актуальной является группа больных с нераспознанной пока гипертонической болезнью.

**Причины артериальной гипертензии.** Необходимо различать происхождение вторичных артериальных гипертензий и первичного заболевания (гипертонической болезни). Симптоматические формы в общей массе гипертензий составляют всего

3–5%. Их вызывают нечастые болезни тех органов, которые принимают участие в поддержании нормального артериального давления — почки, эндокринные органы, центральная нервная система, сердце и магистральные артерии (аорта). Тем не менее целенаправленному поиску этих «причинных» болезней следует придавать серьезное значение, так как они нередко протекают злокачественно и в то же время могут быть радикально устранены вместе с гипертензией. К симптоматическим гипертензиям относят также ятрогенные гипертензии.

*Заболевания, вызывающие синдром симптоматической гипертензии:*

- Нефрогенные гипертензии.
- Эндокринные гипертензии.
- «Гемодинамические» гипертензии.
- Нейрогенные гипертензии
- Ятрогенные гипертензии.

Нефрогенные симптоматические гипертензии встречаются наиболее часто. Они столь многочисленны и разнообразны, что нуждаются в классификации. Выделяют три группы нефрогенных артериальных гипертензий: преренальные (вызваны obstructивным поражением артерий, питающих почки), ренальные (вызваны болезнями их паренхимы) и постренальные (следствия поражений мочевыводящих путей).

**Эндокринные артериальные гипертензии** не являются большой редкостью и вызваны болезнями, при которых наблюдается гиперпродукция гормонов, обладающих гипертензивным действием. Наиболее актуальны гормонально-активные поражения надпочечников: гипертензия может быть вызвана феохромоцитомой (опухолью хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечника), альдостеромой (альдостерон-продуцирующей опухолью коры надпочечников), а также кортикостеромой (опухоли коры надпочечника, секретирующие глюкокортикоиды), гипофизарной болезнью Иценко-Кушинга. Гипертензией могут осложняться и другие эндокринопатии.

**«Гемодинамические» гипертензии** вызваны определенными болезнями сердца, магистральных артерий или протекающей в них крови, которые непосредственно влияют на основные параметры гемодинамики, предопределяющие уровень артериального давления (табл. 2.6).

Таблица 2.6

**Заболевания, вызывающие «гемодинамические» гипертензии и их патогенетические механизмы**

Причинные заболевания	Ведущие патогенетические механизмы
Атеросклероз, гипоплазия аорты, коарктация аорты, аортит	Снижение эластичности аорты Снижение чувствительности барорефлексов Реноваскулярный механизм
Недостаточность клапанов аорты, открытый артериальный проток, брадикардии (атриовентрикулярные блокады)	Увеличение ударного объема сердца и общего периферического сопротивления
Полицитемия	Увеличение вязкости крови, общего периферического сопротивления и объема циркулирующей крови

**Нейрогенные артериальные гипертензии** включают в себя травматические поражения мозга (в том числе и в отдаленном периоде), опухоли и другие объемные внутричерепные образования, некоторые психические расстройства, в частности панические атаки.

**Ятрогенные гипертензии** обычно вызваны действием лекарств — адreno- и симпатомиметиками (включая капли от насморка), пероральными контрацептивами, стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами, некоторыми лекарствами, снижающими аппетит.

**Причины гипертонической болезни.** Этиология рассматриваемой болезни сложна. Это относится не только к огромной совокупности заболеваний, но и к конкретным случаям данной болезни.

**Генетическая предрасположенность** к гипертонической болезни имеется у большинства пациентов. Однако виновен не какой-то определенный ген, а разные сочетания аномалий множества генов, ответственных за регуляцию артериального давления, каждый из которых вносит лишь факультативный (зависимый, в частности, от окружающей среды и образа жизни человека) и небольшой вклад в развитие болезни (полигенный тип рецессивного наследования). В настоящее время молекулярный генетический анализ при гипертонической болезни не дает ощутимой пользы для клинической практики. Тем не менее с клинической точки зрения важно, что заболевание артериальной гипертензией хотя бы одного из родителей означает для потомков повышенный риск болезни, которая, скорее всего, проявится относительно рано. Для поддержания здоровья членов таких семей особенно важны элементарные медицинские знания, профилактические навыки (которые, в частности, должны нести «школы здоровья»), привычки здорового питания, занятий физкультурой и спортом, ведения медицинского архива. В их домах должны быть тонометр, медицинские весы.

**Состояние нервной системы и высшей нервной деятельности** имеет существенное значение в происхождении гипертонической болезни. В классической форме нейрогенная теория болезни была сформулирована Г.Ф. Лангом в середине прошлого века (Ланг Г.Ф., 1948), она содержит три основных постулата:

представление о единой психогенной этиологии болезни: «фактором — инициатором гипертонической болезни и фактором, определяющим ее дальнейшее развитие в первом периоде, является психогенное перенапряжение эмоциями отрицательного характера и психогенная травматизация»; при этом условием развития болезни является конституциональная предрасположенность (понятия «генетика», «генетический» во времена Ланга предавались анафеме»);

описание начала и механизмов прессорного эффекта: «...мы можем считать, что лежащее в основе гипертонической болезни нарушение функции аппарата, регулирующего кровяное давление, происходит, прежде всего, в коре больших полушарий, а затем в гипоталамических центрах и заключается в состоянии повышенной возбудимости их»;

указание на непосредственную причину повышения АД: «сокращение мускулатуры артериол осуществляется в нейрогенной стадии болезни в первую очередь путем передачи симпатическими вазоконстрикторными нервами импульсов мускулатуре артериол...».

В целом справедливость этой теории спустя десятилетия не вызывает сомнений и получила множество экспериментальных и клинических подтверждений (Шляхто Е.В. и др., 2008), кроме одного. Не выдержало испытания категорическое утверждение о единстве психогенной этиологии. Сегодня ясно, что психотравмирующие события, психосоциальный стресс относятся к числу факторов риска, но не являются ни единственной, ни облигатной причиной гипертензии. Вместе с тем именно у участников ликвидации аварии на ЧАЭС они, несомненно, сыграли весьма значимую роль. Важнейшими аргументами в пользу этого является и бурная динамика заболеваемости гипертонической болезнью вслед за участием в ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986–1988 гг., и высокая частота клинически явных психогенных расстройств у ликвидаторов (в основном тревожно-депрессивных расстройств).

Существуют ряд клинических форм артериальной гипертензии, при которых нейрогенные механизмы играют особенно важную роль: артериальная гипертензия, связанная с паническими атаками, а также синдром сонного апноэ, синдром «white-coat» (синдром, возникающий при виде белого халата). White-coat-синдром проявляется у предрасположенных к эмоциональной реакции пациентов в момент их обследования (измерения артериального давления) медиком (например врачом) и выражается в значительном отклонении в этот момент артериального давления (обычно в сторону повышения до уровня гипертензии, но иногда — снижения — маскированная гипертензия или гипотензия). Наличие гипертензивного white-coat-синдрома, несмотря на его преходящий характер, нельзя считать вполне доброкачественным (Хирманов В.Н., 2000), так как с ним связано поражение органов-мишеней. Рассматриваемый феномен может исказить оценку уровня артериального давления, вызывая диагностические ошибки и провоцировать неправильное лечение. Он наблюдается и у относительно здоровых людей, и у больных с гипертонической болезнью (при начальных стадиях этого заболевания — примерно в 20% случаев) и у пациентов со склонностью к гипотензии. Имеется несколько возможностей верификации данного синдрома. Наиболее простым методом является сопоставление данных замеров давления, многократно выполненных пациентом дома и при повторных визитах в медицинское учреждение. Полезен и анализ данных мониторингов артериального давления (Хирманов В.Н., 2000).

Огромное количество научных аргументов свидетельствует об основополагающей роли гиперактивности симпатической нервной системы в возникновении прогрессировании артериальной гипертензии (Шляхто Е.В. и др., 2008). В то же время этот феномен является одним из компонентов сложного механизма нейрогуморальной регуляции артериального давления (системы ренина, ангиотензина и альдостерона, натрийуретических гормонов, простагландинов, кининов и т. д.). Наряду с симпатoadренальной гиперактивностью, сегодня очень важен для клинической практики хорошо изученный феномен активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Фундаментальные представления об этом легли в основу современного лечения артериальных гипертензий с применением средств, подавляющих активность симпатической нервной системы ( $\beta$ - и  $\alpha$ -адреноблокаторы, симпатолитики с центральным механизмом действия), а также системы ренин-ангиотензин-альдостерон (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, блокаторы синтеза и действия альдостерона).

*Артериальная гипертензия и образ жизни.* К настоящему времени кроме хронического психосоциального стресса, убедительно доказано неблагоприятное влияние еще нескольких факторов образа жизни: малая физическая активность, злоупотребление алкоголем, переизбыток. В ряде крупных исследований и при их последующем метаанализе было установлено, что малоподвижный образ жизни увеличивает риск развития гипертензии, а регулярные динамические физические тренировки в аэробных условиях дают отчетливый, хотя и умеренный, гипотензивный эффект (Cornelissen V.A., Fagard R.H., 2005a, 2005b; Fagard R.H., 2006). Важно подчеркнуть, что этот профилактический и терапевтический эффект опосредован снижением активности симпатической нервной системы, системы ренин-ангиотензин, улучшением ауторегуляторной функции эндотелия, а также уменьшением массы тела. Кроме малой физической активности ожирение связано также с избыточной калорийностью пищи, предпочтением мясной и жирной пищи перед вегетарианским стилем питания. Каждое из перечисленных обстоятельств сказывается в повышении артериального давления, особенно заметном у немолодых людей. Следует заметить, что эти особенности образа жизни имеют прямое отношение также к происхождению и прогрессированию так называемого сердечно-сосудистого метаболического синдрома.

*Гипертоническая болезнь и почки.* В норме всякому (нормальному) количеству поступающего с пищей натрия соответствует определенный (вполне нормальный) уровень артериального давления и поступления крови в почки. Увеличение поступления соли (натрия) сопровождается накоплением жидкости в организме и приводит к транзиторному повышению артериального давления, увеличению кровоснабжения почек и усиленному выведению натрия. Это, в свою очередь, посредством механизма обратной связи приводит к нормализации давления. Таким образом, почки играют роль баростата — органа, участвующего в поддержании артериального давления. При артериальной гипертензии всегда имеется расстройство такой регуляторной связи, т. е. баланс натрия может поддерживаться при условии повышенного артериального давления. Изначальная дисфункция почек абсолютно необходима для возникновения артериальной гипертензии, ее стабилизации и прогрессирования.

Природа первичной дисфункции почек заключается в уменьшении к моменту рождения человека (вследствие дефектов пренатального развития) массы почек, количества заложенных в них функциональных субъединиц — нефронов, в снижении функционального резерва почек. Это врожденное явление носит название олигонефропатии и является фактором риска гипертонической болезни (Baum M., 2010; Mackenzie H.S. et al., 1996). Вместе с тем в последние годы сформировалось представление о хронической болезни почек как о довольно распространенном в популяции многофакторном патологическом процессе (Levey A.S. et al., 2003). В его формировании существенную роль играют и множество приобретенных факторов риска, почти идентичных тем, которые вызывают типичное атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы. Хронической болезни почек, т. е. постепенному выходу из строя (атрофии) нефронов, способствуют артериальная гипертензия, курение, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия. Наряду с этим имеют значение повреждение ткани почек, алкоголизация, прием некоторых

(нефротоксичных) лекарственных средств, а также атрофия нефронов, связанная с биологическим старением. Существенную роль играет возраст, ибо важна продолжительность экспозиции повреждающего действия любых факторов риска. Повседневная клиническая практика свидетельствует о том, что названные факторы весьма часто сосуществуют. В последние 5 лет среди пациентов кардиологического отделения ВЦЭРМ не наблюдалось ни одного пациента из числа ликвидаторов аварии с числом факторов риска менее трех.

Повреждения почек являются не только причиной нефрогенных гипертензий, но и гипертонической болезни, а она, в свою очередь, усугубляет повреждение почек. Их морфологический анализ показывает, что у всех больных с гипертонической болезнью имеются те или иные сосудистые изменения — от явлений вазоспазма в практически нормальных артериолах до их выраженного гиалиноза и фиброза интимы. Артериальная гипертензия способствует атеросклерозу магистральных артерий почек, что может осложняться ишемией и атероземболическими инфарктами почек. Ишемия вызывает повреждения капилляров клубочков, гиалиноз, сморщивание. Сохранившиеся клубочки компенсаторно гипертрофируются, в них развиваются гипертензия, гиперфльтрация. Это, в свою очередь, сопровождается вначале микроальбуминурией (это относительно ранний признак повреждения почек), затем протеинурией. Формируется нефросклероз. Повреждение — хроническая болезнь почек в условиях гипертензии неуклонно прогрессирует независимо от ее первопричины.

*«Мозаичная» концепция генеза артериальной гипертензии.* В последние годы стало очевидным, что в происхождении стойкого повышения артериального давления (в том числе и при гипертонической болезни) участвуют множество факторов, влияющих на регуляцию, функции и структуру сердца и сосудов. Впервые этот факт отметил и наглядно охарактеризовал I. H. Page более 40 лет назад (Page I. H., 1967). В соответствии с концепцией этого ученого, представляющей интерес и сегодня, гипертензия компенсирует тенденцию к гипоперфузии тканей и зависит от влияния комбинации факторов: нарушений ударного объема сердца, реактивности артерий, их эластичности и величины их просвета, вязкости крови, объема циркулирующей крови, воздействия нервных факторов и химического состава крови (рис. 2.1).

Практическое значение рассматриваемой теории для современных врачей заключается в необходимости понимать патогенез гипертонической болезни многогранно и детально распознавать совокупность факторов риска и их мишеней, воздействие на которые может приводить либо к прогрессии гипертензии, либо к ее коррекции.

*Последствия артериальной гипертензии — поражения органов-мишеней при гипертензии.* Осложнения, связанные с артериальной гипертензией, представляются не менее сложными, нежели ее причины. Анализируя их, прежде всего необходимо подчеркнуть, что характер и тяжесть поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии хотя и зависят от выраженности и продолжительности гипертензии, но предопределяются также общностью патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы в целом, отдельных сосудистых бассейнов и самой артериальной гипертензией. В самом деле, симпатикотония вызывает и гипертензию, и поражение миокарда, и почечные повреждения и в целом небла-





Рис. 2.1. Схематическое объяснение мозаики факторов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии

гоприятно влияет на прогноз жизни. Длительная активация системы ренин-ангиотензин сопровождается генерализованным повреждением сосудов, миокарда, почек, мозга, увеличением риска осложнений и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и совокупности иных причин. Метаболический синдром, для которого столь свойственна гипертензия, тоже является универсальным повреждающим механизмом. Прогноз жизни в значительной степени зависит от взаимодействия повреждений органов, например сердца и почек, сердца и мозга. При этом в роли посредников выступают как гемодинамические, так и нервные, гормональные, метаболические факторы.

Для практического врача умение оценить вторичные повреждения сердца, сосудов, мозга, почек важно и для расшифровки симптомов, и для объяснения картины заболевания, и для оценки прогноза, но особенно — для выбора успешной тактики лечения и вторичной профилактики. Рассматриваемые поражения представляют собой широкий спектр повреждений. Их можно условно подразделить на доклинические изменения (не проявляющиеся клиническими симптомами, а выявляемые только на основании инструментальных или лабораторных методов исследования), относительно ранние клинические поражения (их, особенно при классификации гипертензии, называют также поражениями органов-мишеней) и, наконец, поздние поражения или осложнения (в классификации гипертензии их нередко обозначают термином ассоциированные состояния) (табл. 2.7).

Особую ценность для первичной профилактики осложнений представляют субклинические и ранние симптомы повреждений, например микроальбуминурия, увеличение толщины интимомедиального слоя артерий (Хирманов В.Н., 2004).

Таблица 2.7

## Ранние и поздние последствия артериальной гипертензии

Органы-мишени	Субклинические поражения	Ранние клинические поражения органов-мишеней	Поздние поражения и взаимосвязанные осложнения
Аорта	Начальные проявления атероматоза, минимальное диффузное расширение, начальные проявления поражения аортального клапана	Почти отсутствуют. Иногда можно слышать шум по ходу аорты	Стенозирование устьев ветвей аорты. Аневризмы, расслоения аорты, тяжелые пороки аортального клапана
Магистральные артерии	Дисфункция эндотелия. Утолщение интимо-медиального слоя артерий	Иногда шумами при наличии или отсутствии минимальных ишемических симптомов	Острые ишемические синдромы и инфаркты органов (конечностей)
Сердце	Ремоделирование миокарда. Гипертрофия миокарда, минимальная атриомегалия, диастолическая или систолическая дисфункция	Начальные проявления ХСН, доброкачественные нарушения ритма	Прогрессирующие сердечная и коронарная недостаточность. Тяжелые аритмии (особенно типична фибрилляция предсердий)
Мозг	Почти отсутствуют, если не считать типичные даже для начальной артериальной гипертензии общемозговые жалобы (головная боль, слабость, зависящие от величины АД)	Начальные стадии гипертонической энцефалопатии (когнитивной дисфункции)	Транзиторные мозговые ишемические атаки, ишемические и геморрагические инсульты
Почки	Микроальбуминурия. Начальные стадии	хронической болезни почек	Поздние стадии хронической болезни почек



Однако они немногочисленны и в ряде случаев выявляются или дифференцируются с трудом.

В заключение следует отметить, что артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска, основной причиной смертельных осложнений. Тщательный метаанализ огромного количества научных факторов свидетельствует о том, что при систолическом артериальном давлении выше 115 мм рт. ст. риск смерти от основных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) в долгосрочной перспективе неуклонно увеличивается на 50% в пересчете на каждые 20 мм рт. ст. (Lewington S. et al., 2002). По данным Всемирной организации здравоохранения, повышенное артериальное давление «повинно» в 36% преждевременных смертей граждан России. Поэтому данный фактор риска заслуживает самого серьезного внимания при первичной и вторичной профилактике и у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

**Диагностика.** При диагностической оценке каждого больного, страдающего стойкой артериальной гипертензией, необходимо ответить на 4 основных вопроса:

1. Является ли артериальная гипертензия первичным заболеванием (т. е. гипертонической болезнью) или это симптоматическая форма болезни?
2. Какова степень повышения артериального давления?
3. Какова стадия заболевания?
4. Какова величина риска сердечно-сосудистых осложнений?

Для эффективного лечения и профилактики, прежде всего, необходимо располагать базой данных об артериальном давлении у данного пациента. Она складывается из его замеров, представленных в амбулаторной карте, в больничной истории болезни (или в выписке из нее), в протоколе суточного мониторирования давления, но также — в дневнике медицинского самоконтроля пациента. Активное, мотивированное участие пациента в наблюдении за состоянием собственного здоровья очень важно. Этого непросто добиться от значительной части пациентов из числа ликвидаторов Чернобыльской аварии (может мешать недостаточный культурный уровень, иждивенческая жизненная позиция пациента, но также недостаточный профессионализм врача). Однако если этого удалось достичь, то медицинский эффект станет заведомо лучше. Оценка качества ведения всякого пациента с гипертонической болезнью в любом лечебно-профилактическом учреждении, в частности ликвидатора аварии на ЧАЭС — в специализированном диспансере, должна начинаться с анализа информативности этой базы данных (она должна включать также сведения о динамике факторов риска, особенно модифицируемых, о лечении и его успешности).

Степень повышения артериального давления устанавливают на основании ответа на наиболее характерных для пациента в настоящее время показателей артериального давления (установленных врачом с помощью метода Короткова) общепринятым в настоящее время грациям (табл. 2.8). Следует принимать во внимание и данные об артериальном давлении, полученные другими методами, в иных условиях (измерение самим пациентом дома, суточное мониторирование, выполненное амбулаторно или в клинике) и при этом учитывать их закономерное расхождение (табл. 2.9). Что касается стадий гипертонической болезни, то для их выделения в нашей стране все еще используется классификация экспертов ВОЗ (1993 г.) (табл. 2.10).

Оценку риска сердечно-сосудистых осложнений (она не относится только к гипертонической болезни, но ко всей совокупности рисков и заболеваний) обычно

выполняют в нашей стране в соответствии с Фремингемской шкалой, разработанной на модели американской популяции. С нашей точки зрения, она должна быть модифицирована, по крайней мере в отношении субпопуляции ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (Хирманов В.Н., Сидоров М.Г., 2009).

Таблица 2.8

**Классификация уровней артериального давления (АД, мм рт. ст.)  
в пределах нормы и степеней артериальной гипертензии**

Уровни АД	Систолическое АД	Диастолическое АД
Нормальное артериальное давление		
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120–129	80–84
Высокое нормальное	130–139	85–89
Артериальная гипертензия (АГ)		
1-й степени	140–159	90–99
2-й степени	160–179	100–109
3-й степени	≥180	≥110

*Примечание.* Достаточно превышения одного из параметров АД для того, чтобы классифицировать уровень АД как более высокий.

Таблица 2.9

**Пороговые уровни АД (мм рт. ст.) для диагностики артериальной гипертензии  
по данным различных методов измерения**

Метод измерения	Систолическое АД	Диастолическое АД
Измерение в клинике (поликлинике)	140	90
Суточный мониторинг :		
в среднем за сутки	125–130	80
в среднем за день	130–135	85
в среднем за ночь	120	70
Измерение дома	130–135	85

*Примечание.* Достаточно превышения одного из параметров АД для диагностики артериальной гипертензии.

Таблица 2.10

**Характеристика стадий гипертонической болезни**

Стадии	Характеристика стадии заболевания
I	Артериальная гипертензия имеется, но признаки поражения у больного органов-мишеней пока отсутствуют
II	У больного артериальной гипертензией есть признаки поражения органов-мишеней
III	У больного гипертонической болезнью имеются взаимосвязанные с ней осложнения

Для больных с впервые выявленной артериальной гипертензией или со значительным изменением в ее течении (прогрессирование) необходимо обстоятельно проанализировать причины гипертензии, в частности исключить ее симптоматический характер. Вопрос о характере заболевания решается на основании специальной программы обследования, которая складывается из анамнеза, физикальных и лабораторно-инструментальных данных. Унифицированные рекомендации по этому поводу даны в предложенных экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов рекомендациях «Диагностика и лечение артериальной гипертензии (3-й пересмотр, 2008 г.).

### **Рекомендации по сбору анамнеза у больных артериальной гипертензией (ВНОК, 2008 г.).**

1. **Анамнез артериальной гипертензии**, уровень повышения АД, наличие гипертонических кризов.

#### **2. Диагностика вторичных форм артериальной гипертензии:**

- семейный анамнез почечных заболеваний (поликистоз почек);
- наличие в анамнезе почечных заболеваний, инфекций мочевого пузыря, гематурии, злоупотребление анальгетиками (паренхиматозные заболевания почек);
- употребление различных лекарств или веществ: оральные противозачаточные средства, назальные капли, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, кокаин, эритропоэтин, циклоспорины;
- эпизоды пароксизмального потоотделения, головных болей, тревоги, сердцебиений (феохромоцитома);
- мышечная слабость, парестезии, судороги (альдостеронизм).

#### **3. Факторы риска:**

- наследственная отягощенность по артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям, дислипидемии, сахарному диабету;
- наличие в анамнезе большого сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемии, сахарного диабета;
- курение;
- нерациональное питание;
- ожирение;
- низкая физическая активность;
- храп и указания на остановки дыхания во время сна (сведения со слов родственников пациента);
- личностные особенности пациента.

#### **4. Данные, свидетельствующие о поражении органов-мишеней и взаимосвязанных с гипертензией осложнений:**

- головной мозг и глаза — головная боль, головокружения, нарушение зрения, речи, транзиторные ишемические мозговые атаки, сенсорные и двигательные расстройства;
- сердце — сердцебиение, боли в грудной клетке, одышка, отеки;
- почки — жажда, полиурия, никтурия, гематурия, отеки;
- периферические артерии — похолодание конечностей, перемежающаяся хромота.

5. **Лекарственный анамнез** — предшествующая антигипертензивная терапия: применяемые для этого лекарства, их эффективность и переносимость.

6. **Оценка** возможности влияния на артериальную гипертензию факторов окружающей среды, семейного положения, рабочей обстановки.

**Данные физикального обследования, указывающие на вторичный характер артериальной гипертензии и органную патологию (ВНОК, 2008 г.).**

**Признаки вторичной артериальной гипертензии:**

- симптомы болезни или синдрома Иценко—Кушинга;
- нейрофиброматоз кожи (может указывать на феохромоцитому);
- при пальпации увеличенные почки (поликистоз почек, объемные образования);
- аускультация области живота — шумы над областью брюшного отдела аорты, почечных артерий (стеноз почечных артерий — вазоренальная артериальная гипертензия);
- аускультация области сердца, грудной клетки (коарктация аорты, заболевания аорты);
- ослабленный или запаздывающий пульс на бедренной артерии и сниженное артериальное давление на бедренной артерии (коарктация аорты, атеросклероз, неспецифический аортоартериит).

**Признаки поражения органов-мишеней и осложнения, взаимосвязанные с гипертензией:**

- головной мозг — двигательные или сенсорные расстройства;
- сетчатка глаза — изменения сосудов глазного дна;
- сердце — смещение границ сердца, усиление верхушечного толчка, нарушения ритма сердца, оценка симптомов сердечной недостаточности (хрипы в легких, наличие периферических отеков, определение размеров печени);
- периферические артерии — отсутствие, ослабление или асимметрия пульса, похолодание конечностей, симптомы ишемии кожи;
- сонные артерии — систолический шум.

**Показатели висцерального ожирения:**

- увеличение окружности талии (в положении стоя) у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см;
- повышение индекса массы тела: избыточная масса тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, ожирение  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

**Лабораторно-инструментальные методы исследования пациентов, страдающих артериальной гипертензией (ВНОК, 2008 г.)**

**Обязательные исследования:**

- общий анализ крови и мочи;
- содержание в плазме крови глюкозы (натощак);
- содержание в сыворотке крови общего холестерина, холестерина ЛПВП, триглицеридов, креатинина;
- определение клиренса креатинина (по формуле Кокрофта-Гаулта) или скорости клубочковой фильтрации (по формуле MDRD);
- ЭКГ.

### **Исследования, рекомендуемые дополнительно:**

- содержание в сыворотке крови мочевой кислоты, калия;
- ЭхоКГ;
- определение микроальбуминурии;
- исследование глазного дна;
- ультразвуковое исследование почек и надпочечников;
- ультразвуковое исследование брахиоцефальных и почечных артерий;
- рентгенография органов грудной клетки;
- суточное мониторирование и домашнее измерение артериального давления;
- определение лодыжечно-плечевого индекса;
- определение скорости пульсовой волны (показатель ригидности магистральных артерий);
  - пероральный тест толерантности к глюкозе — при уровне глюкозы в плазме крови  $> 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл);
  - количественная оценка протеинурии (если диагностические полоски дают положительный результат).

### **Углубленное исследование:**

- осложнения артериальной гипертензии — оценка состояния головного мозга, миокарда, почек, магистральных артерий;
- выявление вторичных форм артериальной гипертензии — исследование в крови концентрации альдостерона, кортикостероидов, активности ренина; определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче и/или в плазме крови; брюшная аортография; компьютерная или магнитно-резонансная томография надпочечников, почек и головного мозга, компьютерная или магнитно-резонансная ангиография.

### ***Лечение гипертонической болезни***

Основной целью терапии является снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Для этого необходимо снизить артериальное давление (как правило, менее 140/90 мм рт. ст.) и осуществить все другие меры возможной первичной профилактики.

**Нелекарственное лечение.** Считавшийся ранее нормальным уровень артериального давления в пределах 120–140/80–90 мм рт. ст. в настоящее время рассматривается как *предгипертензивное состояние*. Оно является первым признаком того, что необходимо изменить стиль жизни с целью предотвратить истинную артериальную гипертензию. Трудность состоит в том, что не только у этих пациентов с тенденцией к заболеванию, но даже у многих истинных больных с артериальной гипертензией симптоматика отсутствует или минимальна. Однако нелекарственные приемы неотъемлемы при лечении всех больных с артериальной гипертензией. При наличии ожирения важно снизить массу тела, полезно умеренно ограничить потребление соли до 5 г натрия хлорида в сутки. Это приводит к умеренному снижению уровня артериального давления (He F.J., MacGregor G.A., 2002). Благоприятна низкокалорийная диета, богатая фруктами и овощами. Следует увеличить объем физических нагрузок на свежем воздухе (Appel L.J. et al., 2003). Наконец, важно избегать злоупотребления алкоголем. Каждая из этих мер обеспечивает снижение артериального

давления, сопоставимое с эффектом одного стандартного антигипертензивного лекарства. Наконец, следует помнить, что курение является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца и инсульта и оно крайне нежелательно для больных с артериальной гипертензией, и без того подверженных опасности возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Перечисленные опасности типичны для ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, и поэтому такие рекомендации для них очень актуальны, хотя реализовать их обычно непросто.

**Лечение медикаментами.** Для того чтобы достичь целевого уровня артериального давления при артериальной гипертензии, как правило, необходимо принимать определенные лекарственные препараты. Какие именно — зависит от степени риска, тяжести повреждения органов-мишеней и наличия сопутствующих и взаимосвязанных с гипертензией заболеваний. Медикаментозная терапия, по меньшей мере в некоторых случаях, может ухудшить качество жизни и вызвать нежелательные изменения концентрации липидов и других показателей состава плазмы. Рекомендуется остерегаться избыточного снижения давления (диастолическое давление ниже 65–70 мм рт. ст. опасно), особенно если речь идет о пожилых людях (Hansson L. et al., 1998).

Российские и европейские эксперты по проблемам артериальной гипертензии в своих последних изданиях официальных рекомендаций для врачей рассматривают антигипертензивные препараты всех пяти основных групп (тиазидные диуретики, антагонисты кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и бета-адреноблокаторы) рациональным выбором для начала лечения этих пациентов и его продолжения.

Для достижения оптимального уровня артериального давления должно быть выбрано именно то лекарство, которое обеспечивает преимущества данному больному — средство «преимущественного выбора» (Mancia G. et al., 2007; Chobanian A.V. et al., 2003) или комбинация таких лекарств (табл. 2.11).

Лечение может быть начато с использования единственного гипотензивного лекарства в малой дозе. При отсутствии необходимого эффекта следует либо увеличить дозу, либо (если к тому же проявилось побочное действие) отдать предпочтение препарату иной группы. Следует, однако, отметить, что снижение артериального давления ниже 140/90 мм рт. ст. с помощью одного лекарства, относящегося к любому из 5 основных групп, в популяции больных с артериальной гипертензией достижимо не более чем в 20–30% случаев (Mancia G. et al., 2007), если речь не идет о 1-й степени артериальной гипертензии. Затягивать же с достижением результата, особенно у больных с высоким риском осложнений, действительно опасно, это может проявиться уже в ближайшие месяцы (Julius S. et al., 2004).

Изначальная комбинированная терапия оправдана ее большей эффективностью (особенно при аддитивном взаимодействии) и лучшей переносимостью (в том числе и за счет взаимного нивелирования побочных эффектов при рациональном сочетании лекарственных компонентов), к ней следует прибегать при артериальной гипертензии II и III степени или при очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Вначале можно использовать два лекарственных компонента в малых дозах. Для достижения цели может потребоваться увеличение доз и числа препаратов.

Рекомендации по выбору лекарств для лечения артериальной гипертензии  
(Mancia G. et al., 2007; Chobanian A.V. et al., 2003)

Классы лекарств	Состояния, при которых данный класс лекарств обладает преимуществом	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
<b>Диуретики</b> (низкие дозы тиазидов)	Хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст больного артериальной гипертензией, систолическая гипетензия	Подагра	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, беременность
<b>Диуретики</b> (петлевые)	Хроническая сердечная недостаточность, выраженная почечная недостаточность	Гипокалиемиия	
<b>Диуретики</b> (антагонисты альдостерона)	Хроническая сердечная недостаточность. Постинфарктный период. Гиперальдо-стеронизм (первичный или вторичный)	Гиперкалиемиия, почечная недостаточность	Почечная недостаточность, гиперкалиемиия
<b><math>\beta</math>-адреноблокаторы</b>	Стенокардия, тахикардии, сердечная недостаточность, постинфарктный период, глаукома. Беременность	Бронхиальная астма, атрио-вентрикулярная блокада II–III степени	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, хроническая obstructивная болезнь легких, занятия спортом и физическая активность, патология периферических артерий
<b>Ингибиторы АПФ</b>	Дисфункция левого желудочка или сердечная недостаточность, постинфарктный период, диабетическая нефропатия, недиабетическая нефропатия, протеинурия и микроальбуминурия, фибрилляция предсердий, метаболический синдром	Беременность, ангионевротический отек, гиперкалиемиия, двусторонние стенозы почечных артерий	Выраженный кашель. Тяжелый аортальный стеноз
<b>Антагонисты ангиотензина II</b>	Сердечная недостаточность, постинфарктный период, нефропатия диабетическая, протеинурия и микроальбуминурия, ипертрофия левого желудочка, метаболический синдром, кашель при приеме ингибиторов АПФ	Беременность, двусторонние стенозы почечных артерий, гиперкалиемиия	
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>	Стенокардия, пожилой возраст больного, систолическая артериальная гипертензия, суправентрикулярные тахикардии (верапамил или дилтиазем), гипертрофия левого желудочка, атеросклероз сонных/коронарных артерий, беременность	Атрио-вентрикулярная блокада II–III степени, сердечная недостаточность (верапамил или дилтиазем)	Тахикардии, сердечная недостаточность

Таблица 2.12

**Комбинации препаратов для лечения артериальной гипертензии**

Комбинации препаратов	Торговое название
<i>Бета-адреноблокаторы и диуретики</i>	
Атенолол 50 или 100 мг + хлорталидон 25 мг	Теноретик, тенорик
Бисопролол 2,5, 5 или 10 мг + гидрохлортиазид 6,25 мг	Лодоз
<i>Ингибиторы АПФ и диуретики</i>	
Эналаприл 10 мг + гипотиазид 25 мг	Энап
Эналаприл 10 мг + гипотиазид 12,5 мг	Энап НЛ
Эналаприл 20 мг + гипотиазид 12,5 мг	Коренитек
Престариум 2 мг + 2/4 + индапамид 0,625 мг	Нолипрел
Престариум 4 мг + индапамид 1,25 мг	Нолипрел-форте
Каптоприл 25 или 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг	Капозид
<i>Блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретики</i>	
Лозартан 50, 100 мг + гидрохлортиазид 12,5-25 мг	Гизаар
Телмисартан 40 или 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	Микардис-плюс
Валсартан 80 или 160 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	КоДиован
<i>Блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ</i>	
Верапамил (с замедленным высвобождением) 180 мг или 240 мг + трандолаприл 1, 2 или 4 мг	Тарка
Амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг	Экватор
<i>Блокаторы кальциевых каналов и β-адреноблокаторы</i>	
Фелодипин 10 мг + метапролол-тарtrat контролируемого высвобождения 100 мг	Логимакс
Атенолол 50 мг + амлодипин 5 мг	Теночек
<i>Комбинации с включением алкалоидов раувольфии</i>	
Резерпин 0,1 мг + гидролазин 10 мг + гидрохлортиазид 10 мг	Адельфан, трирезид
Резерпин 0,1 мг + дигидроэргокристин 0,6 мг + бринальдикс 5 мг	Кристепин
<i>Комбинации диуретиков</i>	
Триамтерен 25 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	Триампур
<i>Блокатор кальциевых каналов и антагонист рецепторов ангиотензина II</i>	
Валсартан 80 или 160 мг + амлодипин 5 или 10 мг	Эксфорж
<i>Блокатор кальциевых каналов и статины</i>	
Амлодипин 5 или 10 мг + аторвастатин 10 мг	Кадузт



Фиксированные лекарственные комбинации значительно упрощают лечение, их становится все больше (табл. 2.12). В последнее время наиболее многочисленным и широко востребованным их типом были сочетания тиазидного диуретика в малой дозе с ингибитором АПФ или блокатором ангиотензиновых рецепторов. Тем временем уже сегодня совокупность новых научных аргументов, в частности результаты исследований INVEST (Pepine C.J. et al., 2003), ASCOT (Dahlöf B. et al., 2005), ACCOMPLISH (Jamerson K. et al., 2008), заставляет чаще отдавать предпочтение комбинациям ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов с блокаторами кальциевых каналов. Характерной тенденцией является также появление статинового компонента в фиксированных антигипертензивных комбинированных препаратах (кадуэт). Наконец, необходимо вновь подчеркнуть, что комбинированная фармакотерапия всегда должна быть дополнена мерами по оздоровлению образа жизни.

В отношении пациентов с артериальной гипертензией, устойчивых ко всем возможным лекарствам и их комбинациям, следует рассмотреть следующие вопросы (вероятные причины):

1. Действительно ли пациент привержен лечению?

2. Не является ли гипертензия реакцией на белый халат, т. е. на саму процедуру измерения давления медицинским работником? Действительно ли показатели артериального давления на приеме у врача соответствуют таковым в повседневной жизни пациента? Вероятность обнаружения значительной разницы высока.

3. Присутствуют ли у пациента некоторые проявления симптоматической артериальной гипертензии — атеросклеротическое поражение почечных артерий или почечная недостаточность?

4. Увеличено ли содержание поваренной соли или алкоголя в рационе или, может быть, принимались симпатомиметические препараты, нестероидные противовоспалительные средства или лекарство, относящееся к относительно новой группе ингибиторов циклооксигеназы-2?

5. Не находится ли пациент в состоянии временного психологического стресса?

6. Присутствует ли какая-либо скрытая причина артериальной гипертензии?

7. И наконец, действительно ли терапия максимальна, в частности, в отношении дозы диуретика? Концепция терапии малыми дозами мочегонных средств в данной ситуации не применима.

Ответы на эти сложные вопросы обычно позволяют найти правильное тактическое решение.

## Литература

*Александрин С.С., Племянникова Е.В., Макарова Н.В.* Эпидемиология метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих на территории Северо-Западного региона России // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2010. — № 4 (часть 1). — С. 5–9.

*Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (3-й пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профил. — 2008. — Т. 7, № 6 (приложение 2). — 31 с.*

Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь и центральная нервная система : доклад на IV сессии Академии медицинских наук СССР. — М., 1948.

Хирманов В.Н. Гипертоническое сердце (структурные и функциональные изменения сердца у больных артериальной гипертензией) // НИИ кардиологии МЗ России — 20 лет работы. — СПб., 2000. — С. 77–87.

Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия // Тер. арх. — 2004. — Т. 76, № 10. — С. 78–84.

Хирманов В.Н., Сидоров М.Г. Группы риска развития осложнений сердечно-сосудистой патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. — 2009. — № 1. — С. 5–10.

Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российск. кардиол. журн. — 2006. — № 4. — С. 45–50.

Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертония. СПб: Медицинское издательство, 2008. — 312 с.

Appel L.J., Champagne C.M., Harsha D.W. et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial // JAMA. — 2003. — Vol. 289, N 16. — P. 2083–2093.

Baum M. Role of the kidney in the prenatal and early postnatal programming of hypertension // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2010. — Vol. 298, N 2. — P. F235–F247.

Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. — 2003. — Vol. 42, N 6. — P. 1206–1252.

Cornelissen V.A., Fagard R.H. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Hypertens. — 2005a. — Vol. 23, N 2. — P. 251–259.

Cornelissen V.A., Fagard R.H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors // Hypertension. — 2005b. — Vol. 46, N 4. — P. 667–675.

Dahluf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. — 2005. — Vol. 366, N 9489. — P. 895–906.

Fagard R.H. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2006. — Vol. 33, N 9. — P. 853–856.

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // Lancet. — 1998. — Vol. 351, N 9118. — P. 1755–1762.

He F.J., MacGregor G.A. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health // J. Hum. Hypertens. — 2002. — Vol. 16, N 11. — P. 761–770.

Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359. — P. 2417–2428.

Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // Lancet. — 2004. — Vol. 363, N 9426. — P. 2022–2031.

Lvey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139, N 2. — P. 137–47.

*Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360, N 9349. — P. 1903–1913.

*Mackenzie H.S., Lawler E.V., Brenner B.M.* Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension? // *Kidney Int. Suppl.* — 1996. — Vol. 55. — P. S30–S44.

*Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.* Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, N 12. — P. 1462–1536.

*Page I.H.* The mosaic theory of arterial hypertension — its interpretation // *Perspect. Biol. Med.* — 1967. — Vol. 10, N 3. — P. 325–333.

*Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al.* A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290, N 21. — P. 2805–2816.

#### **2.1.4. Ишемическая болезнь сердца. Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда**

Наибольшая опасность при ишемической болезни сердца связана с ишемией миокарда. Гипоперфузия, даже продолжающаяся относительно кратковременно, может вызывать аритмию, в том числе и опасную для жизни, внезапную сердечную смерть. Остро возникшее и длительное прекращение кровоснабжения участка миокарда закономерно приводит к развитию его инфаркта. Повторная или хроническая обширная ишемия мышцы сердца сопровождается развитием ишемической кардиомиопатии и сердечной недостаточности, в частности, в связи с постишемическими, частично обратимыми локальными нарушениями сократимости — гибернацией и оглушением миокарда. Развиваются кардиомегалия и сердечная недостаточность.

**Хроническая болевая и безболевая ишемия миокарда.** Наиболее доступный распознаванию признак ишемии миокарда — ангинозные боли (или дискомфорт). Для них типична загрудинная локализация, жгучий, давящий, сжимающий характер, возможна иррадиация. Иногда сопутствует дыхательный дискомфорт, а при тяжелой боли возникает характерная профузная потливость. Разновидностью ангинозных болей является синдром стенокардии напряжения. Этот феномен обратим, обычно возникает при значительном фиксированном (атеросклеротическом) сужении одной или нескольких субэпикардиальных артерий и проявляется при определенном уровне физической нагрузки, при котором возникает несоответствие возможностей кровоснабжения миокарда и его потребности в этом.

**Стенокардия напряжения** проявляется в момент выполнения нагрузки — на ее пике. Обычно стабильную стенокардию провоцирует примерно одинаковый уровень нагрузки, который определяет ее функциональный класс (Samreau L., 1976) (табл. 2.13). Нередко на старте выполнения физической нагрузки стенокардия возникает быстрее, чем после того, как больной успел «расходиться». Часто утром стенокардия выражена больше, чем вечером. Очень типично, что она более выражена на холоде, при встречном холодном ветре. Чувствительность стенокардии к холоду и некоторая изменчивость переносимости нагрузок на протяжении дня могут быть

**Функциональная классификация тяжести стабильной стенокардии напряжения  
(Канадская классификация)**

Функциональный класс (ФК)	Признаки
I	Обычная повседневная физическая активность (ходьба или подъем по лестнице) не вызывает стенокардии. Боли возникают только при выполнении очень интенсивной или очень быстрой, или продолжительной нагрузки
II	Небольшое ограничение обычной физической активности — стенокардия возникает при быстрой ходьбе или при подъеме по лестнице, после еды или на холоде, или в ветреную погоду, или при эмоциональном напряжении, или в первые несколько часов после пробуждения; во время ходьбы по ровной местности на расстояние > 200 м (двух кварталов) или во время подъема по лестнице более чем на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях
III	Значительное ограничение обычной физической активности — стенокардия возникает при спокойной ходьбе по ровной местности на расстояние от одного до двух кварталов (100–200 м) или при подъеме по лестнице на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях
IV	Невозможность выполнения какой-либо физической нагрузки без появления неприятных ощущений или возникновение стенокардии в покое

клиническими признаками диффузного коронароспазма (т. е. общего повышения тонуса и диффузного снижения проходимости коронарных артерий). Впрочем, проблема коронароспазма и вазоспастической стенокардии заслуживает специального рассмотрения.

Объективизировать тяжесть (класс) стенокардии возможно при помощи нагрузочных ЭКГ-тестов (велоэргометрия, тредмил-тест). Нагрузка позволяет выявить появление типичных ЭКГ-признаков ишемии, иногда также аритмий и проанализировать их в связи с болевым синдромом (см. рис. 2.2, 2.3). Полезно использование объективных эквивалентов функциональных классов стенокардии — показателей числа метаболических единиц, двойного произведения и мощности нагрузки (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2007) (табл. 2.14).

Таблица 2.14

**Характеристика функционального класса стенокардии по объективным результатам пробы с физической нагрузкой**

Показатели	Функциональный класс стенокардии напряжения			
	I	II	III	IV
Число метаболических единиц (при тредмил-тесте)	≥7,0	4,0–6,9	2,0–3,9	<2,0
«Двойное произведение» (ЧСС × САД • 10 <sup>-2</sup> )	>278	218–277	151–217	<150
Мощность последней ступени нагрузки (при велоэргометрии, Вт)	125	75–100	50	25

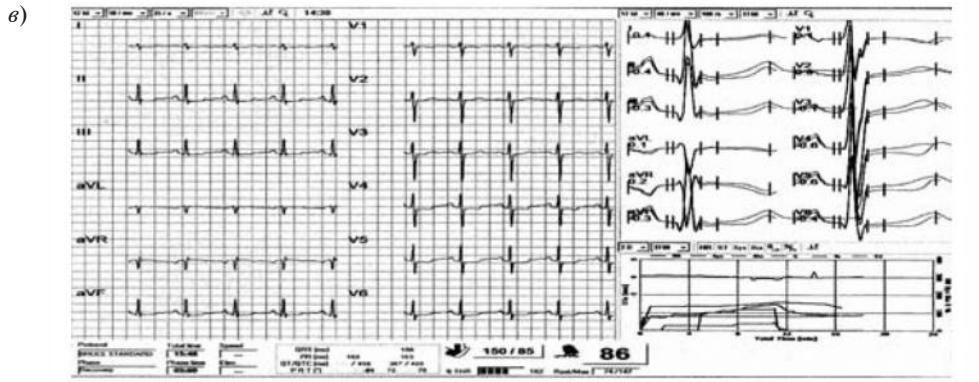
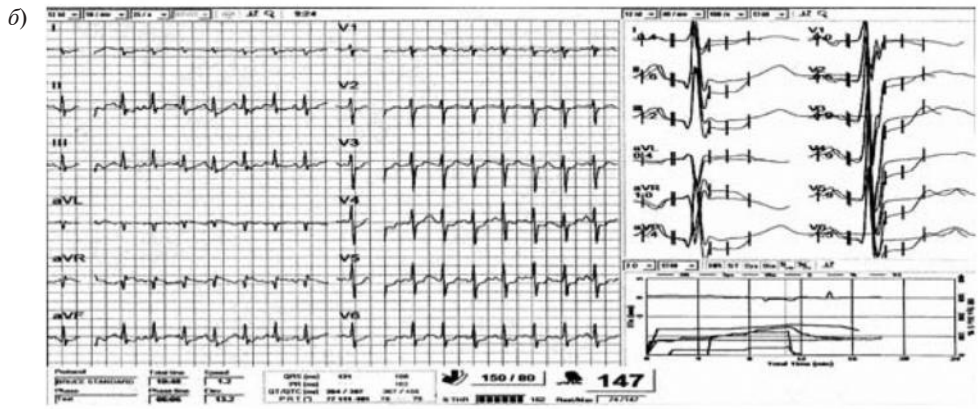
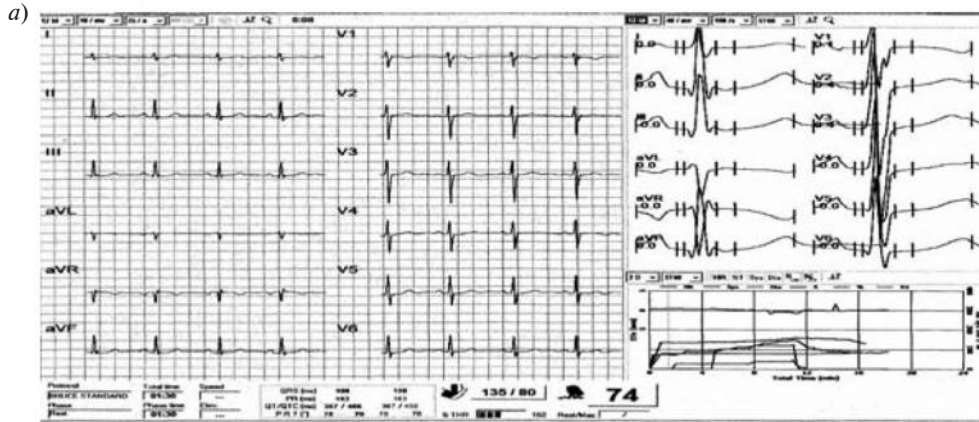


Рис. 2.2. ЭКГ с ишемией при велоэргометрии (а — исходная ЭКГ; б — ЭКГ на пике нагрузки; в — ЭКГ во время восстановительного периода)





Рис. 2.3. Фрагмент регистрации ЭКГ при суточном мониторинговании (безболевая ишемия миокарда)

Экспертный анализ показывает, что у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС диагноз синдром стенокардии довольно часто оказывается установлен неточно (от 10 до 40% случаев), не говоря уже о функциональном классе стенокардии. Это зависит от региона проживания пациентов (где в медицинских учреждениях вырабатывается некий «свой» стиль установления данного диагноза — более или менее строгий). Часто, не видя строгого соответствия болевого синдрома хорошо известным критериям, врач гиперболизирует диагноз, полагая, что действует «в интересах больного». Однако такое вовсе не является врачебной доблестью. В определенных нетипичных случаях оправдана постановка диагноза атипичной стенокардии или атипичного кардиалгического синдрома (табл. 2.15). При сохраняющихся сомнениях в наличии самой ишемии миокарда следует стремиться верифицировать ее специальными методами. Таковыми являются ЭКГ-пробы с нагрузками (велозергометрия, тредмил-тест) (см. рис. 2.2), стресс-эхокардиография, перфузионная сцинтиграфия миокарда с нагрузкой, а также (в некоторых специальных случаях) мониторингование ЭКГ (см. рис. 2.3). Последний из названных методов стал очень доступным, его польза неоспорима. При стенокардии этот метод важен для анализа взаимосвязи стенокардии и аритмий, для выявления вазоспатической стенокардии, кроме того, он позволяет выявить безболевою ишемию миокарда. Однако следует помнить, что его чувствительность, специфичность, а также воспроизводимость полученных с его помощью результатов оценки наличия ишемии миокарда значительно меньше, чем при эргометрических ЭКГ-тестах. В настоящее время одним из наиболее информативных методов неинвазивной диагностики скрытой коронарной недостаточности является стресс-ЭхоКГ (применяются как физические, так и лекарственные нагрузки, вызывающие ишемию). Стресс-ЭхоКГ превосходит нагрузочные ЭКГ-тесты по прогностической значимости, обладает большей чувствительностью и специфичностью в диагностике ишемии миокарда.

**Вазоспастическая (вариантная) стенокардия (стенокардия Принцметала)** в изолированном виде наблюдается у незначительной части больных с ИБС. Затруднение с постановкой диагноза у врача обычно вызывает именно отсутствие связи с нагруз-

## Клиническая классификация болей в груди (Diamond G.A., 1983)

<i>Типичная стенокардия (определенная)</i>
Загрудинная боль ( дискомфорт) типичного характера и длительности (до 10 мин) Возникает при выполнении физической нагрузке или при эмоциональном стрессе Проходит в покое и (или) после приема нитроглицерина
<i>Атипичная стенокардия (вероятная)</i>
Имеются лишь два из перечисленных выше признаков
<i>Кардиалгия (не связанная с ишемией миокарда)</i>
Имеется лишь один из вышеперечисленных признаков или нет вовсе

кой. Имеется короткий спонтанный приступ боли. Если в момент боли удастся зарегистрировать ЭКГ или приступ возник во время монитрования ЭКГ, то это обычно существенно помогает в диагностике, так как выявляется типичный подъем сегмента *ST* (а не депрессия, как при стенокардии напряжения) (рис. 2.4). Механизм этих приступов связан с эпизодами локального спазма коронарной артерии (именно это ограничивает локальное снабжение миокарда кислородом). Спазм может возникать как при наличии, так и в отсутствие явных атеросклеротических поражений коронарных артерий. Механизмы вазоспазма не ясны. Его могут провоцировать курение, холод, электролитные нарушения, аутоиммунные заболевания (васкулиты). Прогноз при вазоспастической стенокардии — неопределенный и тревожный. В значительной части случаев, особенно у молодых людей, развивается инфаркт или внезапная смерть. Поэтому при подозрении на вазоспастическую стенокардию обследование должно быть энергичным. Кроме ЭКГ, нагрузочных проб (они часто дают отрицательный результат) и монитрования ЭКГ желательно выполнение

Рис. 2.4. Элевация *ST* на ЭКГ

коронарографии. В частности, это важно потому, что возможна верификация спазма и сопутствующих фиксированных (атеросклеротических) обструкций, негативно влияющих на прогноз и в ряде случаев устранимых оперативным вмешательством.

**Приступообразная безболевая (немая) ишемия миокарда.** Ишемическая болезнь сердца может долго протекать бессимптомно или малосимптомно. Крупное и очень важное Фремингемское эпидемиологическое исследование показало, что почти в каждом четвертом случае инфаркт миокарда распознавался при ретроспективном анализе ЭКГ, а в половине случаев он протекал бессимптомно. Безболевая ишемия более характерна для женщин (чем для мужчин), для больных с сахарным диабетом, для людей, злоупотребляющих алкоголем.

При анализе историй болезни ликвидаторов, у которых диагноз стенокардия был установлен безосновательно, примерно в половине случаев можно было заметить, что в основе этой гипердиагностики лежала все же обоснованная обеспокоенность врачей относительно ишемической болезни сердца. В самом деле, в определенном возрасте и при наличии характерных факторов риска обструктивное поражение коронарных артерий вероятно. Как анатомическое явление оно может быть верифицировано лишь с помощью коронарографии (в том числе и при цифровом, компьютерно-томографическом исполнении). Однако это, да и некоторые другие исследования, полезные в выявлении ишемии миокарда (от сцинтиграфии до стресс-эхокардиографии, но подчас даже обычные нагрузочные ЭКГ-тесты), выполнимы лишь в хорошо оснащенных медицинских центрах.

На предварительном (амбулаторном) этапе обследования выход из затруднительного положения, по-видимому, должен заключаться не в постановке ложного диагноза, а в объективизации риска сердечно-сосудистых осложнений (в том числе и со стороны сердца), адекватном обследовании (как минимум ЭКГ-стресс-тест и мониторирование ЭКГ) и незамедлительном назначении лечения, снижающего риск (если он высок).

Что же касается безболевых форм ишемической болезни сердца и эпизодов безболевой ишемии миокарда (они не являются редкостью и вполне ожидаемы в характерных случаях или группах риска), то целесообразно различать изолированные формы безболевой ишемии сердца и сочетание их с болевыми синдромами (в частности, со стенокардией). Безболевую ишемию сердца возможно выявить либо при тестах с физической нагрузкой, либо при мониторировании (лучше, если данные этих исследований дополняют друг друга), и лишь очень редко — при плановых регистрациях ЭКГ. Что же касается больных со стенокардией, то для них довольно типичны безболевые ишемические эпизоды. Безболевая ишемия миокарда, особенно продолжительная, выраженная (судя по степени изменений реполяризации), осложненная нарушениями ритма желудочков — неблагоприятный прогностический признак (в том числе и в отношении внезапной смерти). В таких случаях требуется очень активная тактика обследования и лечения.

**Кардиальный синдром X** — это синдром типичной стенокардии напряжения или чаще — атипичной стенокардии при отсутствии различимых при ангиографии обструктивных изменений в коронарных артериях. Вероятность подобной ситуации составляет около 10–20%. Более того, примерно в такой же доле случаев выявляются положительные результаты нагрузочных проб при наличии нормальных коронарных



артерий. Кардиальный синдром X чаще встречается у молодых людей (в возрасте 30–45 лет), а также у женщин.

Механизмы развития рассматриваемого синдрома точно не установлены. Прежде всего, необходимо констатировать, что ишемию миокарда при наличии синдрома X удается подтвердить специальными методами не всегда. По-видимому, этот синдром является многофакторным состоянием. Наиболее убедительны следующие объяснения, применимые лишь к определенной части больных, страдающих синдромом X:

- микрососудистое поражение, выражающееся в снижении функционального резерва дилатации периферического коронарного русла при нагрузке и, возможно, связанное с эндотелиальной дисфункцией; при этом не исключается и органическое стенозирующее поражение артериол;

- снижение порога восприятия боли в сочетании с психическими расстройствами или психологическими особенностями пациента, а также дисбалансом вегетативной иннервации сердца (преобладание симпатикотонических тенденций).

Прогноз у больных с синдромом X благоприятен, во всяком случае, он лучше, чем при наличии обструктивных поражений коронарного русла. Однако при наличии положительных результатов нагрузочных проб и множественных факторах риска осложнений, значительных нарушениях функции эндотелия прогноз не столь утешительный.

Больные с синдромом X нуждаются в тщательном обследовании для исключения экстракардиальных причин болей, в том числе со стороны пищевода, грудной стенки, перикарда, плевры, позвоночника. В ряде случаев требуется участие в диагностическом процессе невропатолога, психолога и даже психиатра. Принципиально важна информация об исходном состоянии вазомоторной функции эндотелия и его динамике в ходе течения заболевания.

**Коронарография** может выполняться у стабильных больных при подозрении на стенокардию *с диагностической целью* (если неинвазивные методы исследования не позволяют ни исключить, ни подтвердить поражение коронарных артерий, а суждение об этом принципиально для выработки тактики ведения данного больного) или у пациентов с явной стенокардией с целью уточнения возможности реваскуляризации миокарда и характера вмешательства — открытым (хирургическим) или катетерным (эндоваскулярным) методом.

**Показания к коронарографии, выполняемой больному со стабильной стенокардией напряжения, при решении вопроса о возможности выполнения катетерного вмешательства или открытой хирургической реваскуляризации:**

- тяжелая стенокардия III–IV ФК, сохраняющаяся при оптимальной антиангинальной терапии;

- признаки выраженной ишемии миокарда (судя по результатам неинвазивных методов оценки);

- наличие у больного в анамнезе эпизодов внезапной смерти или опасных желудочковых нарушений ритма;

- прогрессирование заболевания по данным динамики неинвазивных тестов;

- раннее развитие тяжелой стенокардии (III ФК) вскоре после перенесенного инфаркта миокарда или реваскуляризации миокарда;

- сомнительные результаты неинвазивных тестов у представителей социально значимых профессий (водители общественного транспорта, летчики и др.).

Таким образом, чем больше выражена клиническая симптоматика, чем хуже прогноз по клиническим признакам, тем больше оснований для назначения больному коронарографии и решения вопроса о реваскуляризации миокарда.

**Показания к проведению коронарной ангиографии с целью установления диагноза у больных со стабильной стенокардией.** Исследование явно оправдано при тяжелой стабильной стенокардии с высокой вероятностью коронарной болезни сердца, особенно при отсутствии приемлемого эффекта от медикаментозного лечения, а также если в анамнезе имеются указания на перенесенную клиническую смерть, злокачественные желудочковые аритмии, раннее развитие умеренной или тяжелой стенокардии после реваскуляризации миокарда (чрескожное вмешательство на коронарных артериях или аортокоронарное шунтирование). Коронарография, скорее, целесообразна при неоднозначных или противоречивых результатах неинвазивных тестов, при наличии промежуточного или высокого риска коронарной болезни сердца, а также при высоком риске повторного стеноза в след за катетерным вмешательством на коронарных артериях.

**Лечение при стабильной стенокардии и других болевых и безболевых проявлениях ишемии миокарда** в настоящее время опирается в основном на применение хорошо известных антиангинальных лекарств (в основном это лечение направлено на улучшение качества жизни благодаря устранению симптомов заболевания). Однако основными направлениями прогресса, которые должны быть поддержаны российскими врачами, в том числе и занятые оказанием лечебно-профилактической помощи ликвидаторам последствий аварии на Чернобыльской АЭС, являются реваскуляризация сердца, а также активная профилактика прогрессирования атеросклеротического процесса. Эти мероприятия в сочетании с антиангинальной терапией нацелены на увеличение продолжительности жизни — в основном за счет предотвращения инфарктов миокарда и смерти. Особое внимание должно уделяться формированию здорового образа жизни и борьбе с факторами риска.

**Лекарственная коррекция стенокардии.** Среди различных препаратов, используемых для снятия и предотвращения боли при стенокардии, наиболее эффективны и часто используются нитраты. Однако следует помнить о том, что нет доказательств того, что они снижают смертность при ишемической болезни сердца. Тем не менее симптоматическая эффективность нитратов, их способность улучшать переносимость физических нагрузок из-за уменьшения стенокардии оправдывает их применение в качестве стандартной терапии в сочетании с  $\beta$ -блокаторами и блокаторами кальциевых каналов. При прогрессировании заболевания показано добавление нитратов длительного действия. Толерантность к нитратам, часто развивающаяся при их длительном приеме, является существенной клинической проблемой. Прием лекарства через неравномерные промежутки времени, обеспечивающие перерывы в 8–12 ч, является наиболее реальным способом избежать развития толерантности. Можно использовать и длительно действующие моонитраты, если их принимать один раз в сутки утром, то эффект продолжается в течение дня, а ночью наступает перерыв в действии.

**Бета-адреноблокаторы или антагонисты кальциевых каналов** используются в сочетании с нитратами в большинстве случаев. При метаанализе 90 рандомизированных или перекрестных исследований, в которых сравнивались  $\beta$ -блокаторы, блокаторы

кальциевых каналов и нитраты длительного действия у больных со стенокардией, не было выявлено достоверной разницы в вероятности сердечной смерти и инфаркта миокарда этими группами лекарств (Heidenreich P.A. et al., 1999).

Бета-адреноблокаторы предпочтительнее при дисфункции и недостаточности левого желудочка, а также в постинфарктном периоде, при наличии синусовой тахикардии и аритмий. Однако лекарства этого класса *имеют* немало противопоказаний к назначению: выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, бронхиальная астма и декомпенсированная сердечная недостаточность. Нежелательными явлениями при применении  $\beta$ -блокаторов может быть снижение переносимости физических нагрузок из-за слабости, импотенция и ожирение, а также нарушение толерантности к глюкозе. Эти препараты следует использовать с осторожностью у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без явного бронхоспазма, у пациентов с депрессией и у пациентов с атеросклерозом периферических сосудов.  $\beta$ -блокаторы можно назначать большинству больных с сахарным диабетом, однако особую осторожность следует проявлять в отношении больных, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом с симптомами гипогликемии.

Если больным со стенокардией назначают блокаторы кальциевых каналов, то предпочтение обычно отдается препаратам из группы недигидропиридинового ряда (изоптин, дилтиазем). Что же касается дигидропиридинов, то убедительные свидетельства эффективности (особенно при сопутствующей артериальной гипертензии) были получены при применении осмо-адалата в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами в крупном исследовании АСТИОН (Heidenreich P.A. et al., 2004). Если причиной стенокардии является спазм коронарных артерий, т. е. речь идет о стенокардии Принцметала, то  $\beta$ -блокаторы не желательны, не эффективны и даже могут вызывать ухудшение, зато с успехом используются блокаторы кальциевых каналов, в том числе и дигидропиридиновые.

**Трехкомпонентную антиангинальную терапию** с участием нитратов, антагонистов кальциевых каналов и  $\beta$ -адреноблокаторов назначают при недостаточной эффективности двухкомпонентной терапии. В такой комбинации безопаснее использовать блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, такие как длительно действующие нифедипин или амлодипин, и  $\beta$ -адреноблокатор с простой фармакокинетикой, такой как атенолол, который не метаболизируется в печени. В исследовании АСТИОН было установлено, что добавление длительно действующего осмо-адалата к комбинации антиангинальных препаратов обеспечивает улучшение исходов ишемической болезни сердца (Heidenreich P.A. et al., 2004).

При сохраняющейся резистентности стенокардии к лекарственной терапии можно рассчитывать еще и на триметазидин (предуктал), а также ивабрадин (кораксан). Триметазидин, благоприятно влияя на метаболизм жирных кислот и глюкозы, уменьшает потребности сердца в кислороде и кровоснабжении. В соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии (второй пересмотр)» (2008 г.) он может быть использован при стенокардии напряжения в качестве вспомогательного средства для усиления антиангинальной эффективности нитратов и других антиангинальных средств. Однако применение этого препарата не сказывается на исходах заболевания.

Ивабрадин (кораксан) — ингибитор тока  $I_f$ , обеспечивающего генерацию ритма в синусовом узле, оказывает антиангинальный эффект путем снижения частоты ритма сердца. Для его действия не характерны снижение контрактильности миокарда, бронхоконстрикция, подавление эректильной функции, нарушения сна или депрессия. В исследовании BEAUTIFUL при наблюдении до двух лет за весьма обширной группой больных с сочетанием стабильной ишемической болезни сердца и систолической дисфункцией (фракция изгнания  $< 40\%$ ), получавших 5–7,5 мг ивабрадина в сутки (как правило, вместе с  $\beta$ -адреноблокаторами), в целом не выявлено улучшения основных исходов основного заболевания при урежении частоты синусового ритма. Дополнительный анализ результатов в подгруппах этого исследования показал, что, возможно, лечение ивабрадином позитивно влияет на исходы при частоте ритма свыше 70 в 1 мин (Fox K., 2008).

Позитивное влияние длительной терапии ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов в терапии ишемической болезни сердца было подтверждено результатами исследований HOPE, EUROPA и ONTARGET, свидетельствующими о способности лекарственных препаратов названных групп при их непрерывном длительном приеме способствовать предотвращению сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС при наличии множества факторов риска. Однако в целом они играют вспомогательную роль и более применимы при наличии сопутствующей артериальной гипертензии.

**Гиполипидемические и антиагрегантные средства** являются ключевыми компонентами лечения ИБС. Целевая концентрация липопротеинов низкой плотности — 2,5 ммоль/л или еще ниже, часто достижима при соблюдении диеты и применении достаточно высоких доз статинов. Аспирин необходимо назначать всем больным, у которых нет к нему противопоказаний. Эффективность аспирина в снижении числа сердечно-сосудистых осложнений при стабильной стенокардии была подтверждена при метаанализе 287 рандомизированных исследований (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Пациентам, которые не переносят аспирин, в качестве альтернативы рекомендуется клопидогрел, хотя этот препарат никогда не испытывался при хронической стабильной стенокардии. Примечательно, что и статины, и аспирин обладают противовоспалительными свойствами и позитивно влияют на течение атеросклеротического процесса. Однако эффективность применения антибиотиков по поводу ишемической болезни сердца не подтверждена (Baker W.L., Couch K.A., 2007), более того, попытка такого лечения может оказывать неблагоприятный результат на исходы (Glued C. et al., 2008). Но в то же время вакцинация против гриппа благоприятно влияет на риски осложнений и смертность больных с ИБС.

**Рефрактерная стенокардия. Операции реваскуляризации.** При стабильной, но не самой тяжелой стенокардии напряжения, связанной с множественным поражением коронарных артерий, и при отсутствии резкого снижения систолической функции сердца многокомпонентная лекарственная терапия не уступает катетерным вмешательствам по влиянию на смертность и на вероятность развития инфаркта миокарда и других, важнейших сердечно-сосудистых осложнений. Об этом можно заключить по результатам исследований COURAGE (Boden W.E. et al., 2007) и MASS II. В этих исследованиях проспективно наблюдались примерно на протяжении 4,5 лет в общей сложности около 4,5 тыс. больных. Крупный метаанализ

(61 исследование и более 25 тыс. пациентов) тоже показал отсутствие влияния на прогноз и риск инфаркта миокарда (Trikalinos T.A. et al., 2009). Таким образом, современная лекарственная терапия у стабильных больных с ИБС позволяет добиваться хороших результатов, а с помощью мини-инвазивных вмешательств на коронарных артериях можно рассчитывать на улучшение исходов лишь у тщательно отобранных больных при учете множества обстоятельств и обязательности последующей интенсивной лекарственной терапии.

*Операции открытой хирургической реваскуляризации* являются тактикой выбора при тяжелой стенокардии напряжения, не вполне поддающейся лекарственной терапии, особенно же при прогрессировании симптомов, при поражении ствола левой коронарной артерии или поражении трех основных коронарных ветвей, при наличии сахарного диабета, дисфункции левого желудочка.

*Катетерная пластика коронарных артерий.* Основными достижениями в этой области в последнее время было появление стентов с лекарственным покрытием и использование антиагрегантов новых типов, таких как ингибиторы гликопротеиновых рецепторов ПВ/ПИА, назначаемых внутривенно, и клопидогрел, а также использование новых антикоагулянтов, включая бивалирудин и фондапаринукс (арикстра). Эти препараты значительно снизили число периперационных осложнений, особенно у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий. Использование стентов намного уменьшило потребность в неотложных операциях коронарного шунтирования и снизило вероятность рестенозов, требующих повторных вмешательств.

Однако основные показатели исходов, такие как частота инфаркта миокарда и смертность, не изменились при использовании стентов ранних конструкций (без специального покрытия) по сравнению с катетерной коронаропластикой без стентирования (Serruys P.W. et al., 1994; Rankin J.M. et al., 1999). Внедрение стентов с лекарственным покрытием привело к значительному снижению вероятности раннего рестенозирования (Moses J.W. et al., 2003) при длительных наблюдениях, обобщенных в крупном метаанализе (Kastrati A. et al., 2007). Однако различия в поздних исходах (смерти, инфаркты миокарда) отсутствовали при сравнении использования обычных металлических стентов и стентов со специальным лекарственным покрытием. Выяснилось, что первые более подвержены ранним стенозам (поэтому чаще требуются повторные ангиопластики в связи с рецидивом стенокардии), а последние — могут подвергаться в отдаленном периоде чрезвычайно опасным поздним тромбозам (Surfman G.D. et al., 2007). Впрочем, стенты с лекарственным покрытием дают более надежные результаты (по сравнению с обычными стентами) у больных с сахарным диабетом (Iijima R. et al., 2009; Daemen J. et al., 2008) и в целом ряде нестандартных сложных ситуаций (артерии малого калибра, рестенозы — в том числе шунтов и анастомозов, поражение ствола, бифуркаций и устьев, полные закупорки коронарных артерий) (Marroquin O.C. et al., 2008; Brodie B.R. et al., 2008).

**Сравнения катетерной коронаропластики с шунтированием коронарных артерий в рандомизированных исследованиях** в разные периоды времени показали различные результаты. В относительно раннем исследовании AWESOME было обнаружено, что у больных со стенокардией, рефрактерной к лекарственному лечению, отличающейся высоким риском осложнений, исходы катетерной коронаропластики (выполненной без использования стентов с лекарственным покрытием) и хирургических

операций коронарного шунтирования сравнимы в отношении смертности и частоты инфарктов миокарда (Morrison D.A. et al., 2001; Sedlis S.P. et al., 2002). Позднее в систематическом обзоре 23 рандомизированных контролируемых исследований (выполненных в 1966–2006 гг. в ведущих клиниках, примерно 10 тыс. больных) был сделан вывод о том, что коронарные шунтирования более эффективно, чем катетерные коронаропластики, устраняют стенокардию. После выполнения хирургических операций реже требуются повторные вмешательства, но чаще возникают инсульты в периоперационном периоде. Однако выживаемость больных при сроке наблюдения до 10 лет примерно одинакова (Bravata D.M., 2007). Наконец, недавно завершено крупнейшее исследование SYNTAX (Serruys P.W. et al., 2009), нацеленное на сравнение эффективности катетерных ангиопластических вмешательств и операций коронарного шунтирования у всех последовательно поступавших больных без какого-либо особого отбора (всего из них более 4,3 тыс. было подвергнуто реваскуляризации) при наличии у них множественных обструкций коронарного русла и/или поражения левого коронарного ствола. Установлено, что к концу первого года после вмешательства частота совокупности важнейших сердечно-сосудистых осложнений (смертей от любой причины, инсультов, инфарктов миокарда или повторных реваскуляризаций) значительно выше при катетерных, нежели при хирургических, вмешательствах (соотношение рисков — 1,44). Частота повторных реваскуляризаций была выше тоже при использовании мини-инвазивной методики. Частота инсультов была выше при применении хирургического вмешательства. Смерти от сердечных причин были менее вероятны при использовании хирургического метода. Одинаковыми в сравниваемых группах были комбинированные показатели вероятности смерти от любой причины или от инфаркта миокарда, а также смерти от любой причины, инсульта или инфаркта миокарда. Частота тромбозов стентов и шунтов была тоже одинаковой. Вывод этого важного современного исследования: хирургические операции коронарного шунтирования остаются стандартом лечения больных с поражением трех коронарных артерий или коронарного ствола, так как при использовании этого метода реваскуляризации по сравнению с катетерной ангиопластикой в течение первого года основные сердечные и цереброваскулярные осложнения в целом развиваются реже.

**Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда.** Острый коронарный синдром — это предварительный диагноз для обозначения клинических ситуаций, при которых следует подозревать инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию. Такое обозначение (подобное принятому в хирургии термину «острый живот») целесообразно для выбора рационального плана обследования и максимально раннего назначения дифференцированного лечения. Коронарная катастрофа может привести к внезапной смерти или к инфаркту миокарда, но может и не вызвать столь тяжелые последствия в силу благоприятного естественного течения или благодаря активному лечению. В основе катастрофы могут лежать следующие патогенетические механизмы: надрыв эндотелия или разрыв атеромы с развитием в этой зоне коронарной артерии тромбоза (пристеночного или тотального), эмболия коронарной артерии (как самостоятельное явление встречается нечасто) или тяжелый и продолжительный коронароспазм (наблюдается довольно редко). Наконец, инфаркт может развиваться при непомерной работе сердца со скомпрометированным магистральным



кровоснабжением (тахикардия у больного с обструктивным коронарным атеросклерозом). Во всех названных ситуациях возникает тяжелая ишемия миокарда, длительное существование ее вызывает некроз (инфаркт миокарда). При определенных обстоятельствах инфаркт все же не разовьется — это возможно при спонтанном лизисе или ограниченном размере тромба, устранении иной обратимой причины ишемии, в том числе и благодаря лечению.

**Тактика первоначальных действий при остром коронарном синдроме.** Последовательность стандартных лечебных действий врача первой линии помощи в подобных случаях регламентированы в современном международном руководстве для врачей, подготовленном группой экспертов Европейского научного общества кардиологов (рис. 2.5).

**Тактика первоначальных действий при остром коронарном синдроме  
(по рекомендациям Европейского научного общества кардиологов)**

**Ингаляция кислорода** требуется только при гипоксии (она может быть распознана на основании цианоза или на основании пульсоксиметрии).

**При сохраняющейся боли вводят нитраты** — обычно вначале это сублингвальное распыление нитропрепарата (при снижении систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. требуется осторожность, особенно с повторными аппликациями).

## Логистика оказания помощи при ИМ



Рис. 2.5. Тактика неотложных мероприятий с целью восстановления кровотока в миокарде при остром инфаркте (Antman E.M. et al., 1999):

ЧВКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; ИМ — инфаркт миокарда; СП — скорая помощь

**Принимают внутрь аспирин** (при отсутствии его непереносимости) — 150–300 мг, не покрытого защитной оболочкой и предварительно разжеванного.

**Клопидогрель в насыщающей дозе** — 300 (или даже 600) мг сегодня, наряду с аспирином, считается необходимой стартовой мерой.

**Вводят антикоагулянты** — наиболее удобна инъекция эноксапарина (клексан) в разовой дозе 1 мг/кг — подкожно.

**Введение морфина** или другого сильного обезболивающего средства необходимо, если боль все еще не купирована.

**Прием  $\beta$ -блокатора** (обычно внутрь метапролол) — тоже стандартная мера, особенно показанная при наличии тахикардии или гипертензии, но при отсутствии выраженной сердечной недостаточности

В 2007 г. Европейское общество кардиологов, Американская коллегия кардиологов, Американская ассоциация исследователей сердца и Всемирная федерация исследователей сердца совместно приняли согласованный документ, дающий универсальное определение понятию «инфаркт миокарда» (Thygesen K. et al., 2005). В основу нового универсального определения инфаркта миокарда в качестве основного критерия был положен критерий повышения в крови концентрации тропонина — специфической пептидной молекулы, входящей в состав кардиомиоцитов и выходящей из нее в кровь при некрозе. В соответствии с новым определением диагноз этого заболевания уместен при наличии признаков некроза миокарда в клинической ситуации, соответствующей ишемии миокарда.

Для установления этого диагноза правомерно воспользоваться одним из следующих пяти критериев:

1. Новая блокада ЛНПГ; появление патологического зубца Q на ЭКГ; визуализация вновь появившейся утраты жизнеспособного миокарда или зоны нарушения его подвижности.

2. Внезапная и неожиданная сердечная смерть — остановка кровообращения обычно на фоне симптомов ишемии миокарда в сочетании с подъемом сегмента ST или новой блокады левой ножки пучка Гиса или свежего тромба при коронарографии и/или аутопсии, причем смерть может наступить до забора крови или до выхода биомаркеров в кровь.

3. У больных, подвергнутых катетерной коронаропластике или аортокоронароному шунтированию, установлены особые диагностические уровни тропонинов.

4. Патоморфологическое подтверждение ОИМ.

Основным стратегическим направлением в лечении больного с инфарктом миокарда является максимально раннее восстановление кровоснабжения мышцы сердца с помощью тромболитических средств, катетерных вмешательств (в настоящее время они являются идеальным средством для этого) или даже открытых хирургических вмешательств.

## Литература

Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. — М.: Медпрессинформ, 2007. — 328 с.

Диагностика и лечение стабильной стенокардии: российские рекомендации (второй пересмотр) / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. — М., 2008. — 40 с.



*Antithrombotic Trialists' Collaboration.* Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // B.M.J. — 2002. — Vol. 324, N 7329. — P. 71–86.

*Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) // Circulation. — 2004. — Vol. 110, N 5. — P. 588–636.

*Baker W.L., Couch K.A.* Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease: a meta-analysis // Am. J. Health Syst. Pharm. — 2007. — Vol. 64. — P. 830–836.

*Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 1503–1516.

*Bravata D.M.* Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery // Ann. Intern. Med. — 2007. — Vol. 147. — P. 703–716.

*Brodie B.R., Stuckey T., Downey W. et al.* Outcomes and complications with off-label use of drug-eluting stents: results from the STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) group // JACC Cardiovasc. Interv. — 2008. — Vol. 1. — P. 405–414.

*Campeau L.* Grading of angina pectoris // Circulation. — 1976. — Vol. 54, N 3. — P. 522–523.

*Curfman G.D., Morrissey S., Jarcho J.A., Drazen J.M.* Drug-eluting coronary stents-promise and uncertainty // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 1059–1060.

*Daemen J., Kuck K.H., Macaya C. et al.* Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 52. — P. 1957–1967.

*Diamond G.A.* A clinically relevant classification of chest discomfort // J. Am. Coll. Cardiol. — 1983. — Vol. 1, N 2. — P. 574–575.

*Fox K., Ford I., Steg P.G. et al.* Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 817–821.

*Glud C., Als-Nielsen B., Damgaard M. et al.* Clarithromycin for 2 weeks for stable coronary heart disease: 6-year follow-up of the CLARICOR randomized trial and updated meta-analysis of antibiotics for coronary heart disease // Cardiology. — 2008. — Vol. 111, N 4. — P. 280–287.

*Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T. et al.* Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina // JAMA. — 1999. — Vol. 281, N 20. — P. 1927–1936.

*Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T. et al.* Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial // P.A. Poole-Wilson [et al.] // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 849–857.

*Iijima R., Byrne R.A., Dibra A. et al.* Drug-eluting stents versus bare-metal stents in diabetic patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: a pooled analysis of individual patient data from seven randomized trials // Rev. Esp. Cardiol. — 2009. — Vol. 62, N 4. — P. 354–364.

*Kastrati A., Mehilli J., Pache J. et al.* Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 1030–1039.

*Marroquin O.C., Selzer F., Mulukutla S.R. et al.* A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 342–352.

*Morrison D.A., Sethi G., Sacks J. et al.* Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME) // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 38, N 1. — P. 143–149.

Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, N 14. — P. 1315–1323.

Rankin J.M., Spinelli J.J., Carere R.G. et al. Improved clinical outcome after widespread use of coronary-artery stenting in Canada // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341, N 26. — P. 1957–1965.

Sedlis S.P., Morrison D.A., Lorin J.D. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 40, N 9. — P. 1555–1566.

Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F. et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331, N 8. — P. 489–495.

Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360. — P. 961–972.

Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28, N 20. — P. 2525–2538.

Trikalinos T.A., Alsheikh-Ali A.A., Tatsioni A. et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis // Lancet. — 2009. — Vol. 373, N 9667. — P. 911–918.

### 2.1.5. Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одну из актуальных медико-социальных проблем. Интерес к данной проблеме обусловлен распространенностью ХСН, трудностями диагностики ее начальных стадий, пересмотром в последние годы патогенетических концепций и принципов терапии, отсутствием надежных методов лечения, неблагоприятным прогнозом.

В России распространенность ХСН в популяции составляет 7% (Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., 2002), однолетняя смертность больных с клинически выраженной сердечной недостаточностью достигает 12% (Даниелян М.О., 2001). Распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается. При анализе статистических данных следует учитывать, что ХСН — прогрессирующий синдром, и те пациенты, которые при обследовании имеют бессимптомную дисфункцию сердца, в течение нескольких лет могут перейти в группу тяжелых больных. Поэтому ранняя диагностика ХСН и дисфункции левого желудочка, а следовательно, и раннее начало лечения таких пациентов — важнейшее условие достижения социально значимого результата медицинской помощи.

**Определение хронической сердечной недостаточности.** Формулировка, данная в рекомендациях по диагностике и лечению ХСН Европейского общества кардиологов, определяет сердечную недостаточность как «патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца». Современная нейрогуморальная модель патогенеза доказала, что развитие ХСН происходит по единым патофизиологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения. С клинической точки зрения это дает «формальные» основания обозначить ХСН не

только как симптомокомплекс, осложняющий течение того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы, но и как самостоятельную нозологическую форму.

Таким образом, с современных клинических позиций ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отеки и другие), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме.

Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем.

ХСН может осложнять течение практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Но основными этиологическими причинами ХСН в Российской Федерации являются артериальная гипертония (АГ) — 88% случаев и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 59% случаев или сочетание этих заболеваний (Фомин И.В., 2007).

Различают систолическую и диастолическую сердечную недостаточность. Традиционно сердечная недостаточность и ее тяжесть ассоциируют со снижением сократительной способности сердца (систолическая сердечная недостаточность), которую чаще оценивают по величине фракции выброса левого желудочка. Однако значительная часть больных с сердечной недостаточностью имеют нормальную или почти нормальную фракцию выброса левого желудочка. В таких случаях целесообразно говорить о сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией. Следует учесть, что если диастолическая сердечная недостаточность бывает изолированной, то систолическая сердечная недостаточность, как правило, протекает не только с систолическими, но и с диастолическими расстройствами, чаще носит смешанный характер.

**Классификация хронической сердечной недостаточности** Классификация ХСН (табл. 2.16), предложенная Обществом специалистов по сердечной недостаточности и утвержденная Российским съездом кардиологов в 2003 г., предусматривает объединение существующей по настоящее время классификации стадий ХСН Стражеско–Василенко и функционального класса (ФК) Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Стадийность болезни (поражения сердца), которая может усугубляться со временем, несмотря на проводимое лечение, не связана напрямую с ФК (способностью пациентов к выполнению нагрузок, т. е. физической активности). Классификация Общества специалистов по сердечной недостаточности (2002 г.) подразумевает выделение врачом стадии болезни (степени поражения сердца) и ФК (динамической способности больных к активности). Выставление в диапазоне стадии ХСН и ФК позволяет разделить тяжесть болезни и субъективное самочувствие пациента. Таким образом, стадия болезни и ФК, как правило, не параллельны.

#### ***Комментарии к классификации ХСН***

**Во-первых**, в классификации отсутствует ХСН стадии 0, так как при отсутствии симптомов и поражения сердца сердечной недостаточности у больного просто нет. Бессимптомная дисфункция левого желудочка уже соответствует I стадии болезни или по выраженности симптомов — I ФК.

## Классификация ХСН

Стадии ХСН (могут ухудшаться, несмотря на лечение)		Функциональные классы (ФК) ХСН (могут изменяться на фоне лечения как в одну, так и в другую сторону)	
I	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция левого желудочка	I	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил
IIА	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов	II	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением
IIБ	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Деадаптивное ремоделирование сердца и сосудов	III	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов
III	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов	IV	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта Симптомы сердечной недостаточности присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности
<i>Пример:</i> ХСН IIБ стадии, II ФК; ХСН IIА стадии, IV ФК.			

**Бессимптомная дисфункция левого желудочка (соответствует I стадии)**

1. Симптомы ХСН в покое и при обычных нагрузках отсутствуют.
2. Систолическая дисфункция: фракция выброса левого желудочка  $< 45\%$  и/или конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка  $> 5,5$  см [индекс конечно-диастолического размера (ИКДР) левого желудочка  $> 3,3$  см/м<sup>2</sup>].
3. Диастолическая дисфункция: ТМЖП (толщина межжелудочковой перегородки) + ТЗСЛЖ (толщина задней стенки левого желудочка)  $> 1,3$  см и/или ТЗСЛЖ  $> 1,2$  см и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока (ТМДП) (Е/А  $< 1,0$ ).
4. При этом относительная толщина стенок левого желудочка (ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР) не отличается от нормы и составляет  $> 0,45$ .
5. Индекс сферичности левого желудочка в систолу (отношение короткой оси левого желудочка к его длинной оси) не отличается от нормы ( $< 0,70$ ).

### **Адаптивное ремоделирование левого желудочка (соответствует ПА стадии)**

1. Симптомы (соответствующие ПА стадии).

2. Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности левого желудочка в систолу (отношение короткой оси левого желудочка к длинной оси левого желудочка)  $> 0,70$  и/или относительная толщина стенок левого желудочка (ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР ЛЖ)  $> 0,30$  и  $< 0,45$ .

3. Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + псевдонормальный тип спектра ТМДП  $> 1,1$  и  $< 2,0$ .

### **Деадаптивное ремоделирование левого желудочка (соответствует ПБ стадии)**

1. Симптомы (соответствующие ПБ стадии).

2. Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности левого желудочка в систолу (отношение короткой оси левого желудочка к длинной оси левого желудочка)  $> 0,80$  и/или относительная толщина стенок левого желудочка (ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР ЛЖ)  $< 0,30$ .

3. Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + рестриктивный тип спектра ТМДП  $> 2,0$ .

**Во-вторых**, для определения стадии ХСН, как это было в классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско, так же как и для определения ФК ХСН, как это принято в классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), специальных процедур и исследований (например велоэргометрии) не требуется.

**В-третьих**, для объективизации ФК ХСН используются тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и шкала оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС).

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре заболеваемости и являются доминирующей причиной инвалидности и смертности (Шантырь И.И. и др., 2002). По данным ВЦЭРМ (2005 г.), заболеваемость сердечно-сосудистой патологией у них лишь за последние 10 лет выросла более чем в 3 раза. Нами была изучена распространенность ХСН у ликвидаторов.

### ***Эпидемиология хронической сердечной недостаточности у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС***

Распространенность хронической сердечной недостаточности. *За период наблюдения с 1986 по 2003 г. сердечная недостаточность была выявлена практически у каждого пятого ликвидатора, состоящего на учете в СЗ РГМДР (у 2338 ликвидаторов из 11087, т. е. 210,9 на 1000 чел.). При этом основной причиной ХСН явилась ГБ (99,2%), и только в 0,8% случаев ХСН была обусловлена ИБС или причина развития сердечной недостаточности не была установлена.*

Анализ распространенности ХСН по возрасту показал, что уровень этой патологии в самой старшей возрастной группе (70 лет и старше) в 7,8 раза превысил таковой самой младшей (35–39 лет) возрастной группы (583,3 и 74,8 ‰ соответственно;  $P < 0,0001$ ). При этом отмечен равномерный рост показателя с увеличением возраста (рис. 2.6).

Анализ распространенности ХСН в зависимости от года участия в аварийно-восстановительных работах на ЧАЭС показал, что самый высокий уровень изучаемой патологии установлен у ликвидаторов 1986 г., превышающий в 1,3–2,1 раза

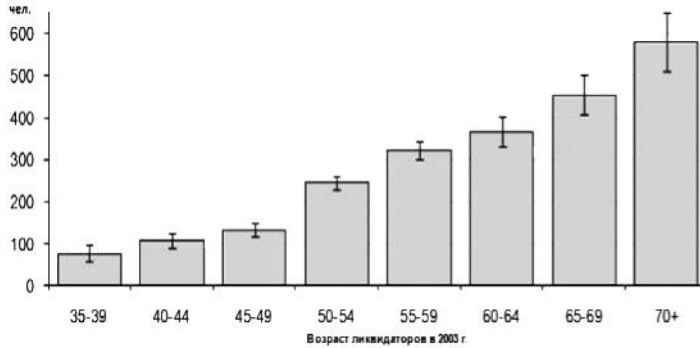


Рис. 2.6. Распространенность ХСН среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС различных возрастных групп (на 1000 человек с 95% доверительным интервалом)

( $P < 0,0001$ ) соответствующие показатели ликвидаторов других лет участия (рис. 2.7). Второе место по частоте выявления ХСН занимают ликвидаторы 1987 г., чей показатель в 1,5–1,7 раза ( $P < 0,0001$ ) оказался выше таковых участников работ более поздних лет (1988–1990 гг.).

При анализе распространенности ХСН в зависимости от полученной дозы внешнего облучения установлено, что за весь период наблюдения наивысший показатель распространенности сердечной недостаточности отмечен у ликвидаторов с дозой облучения 20,0 сЗв и более (рис. 2.8). Этот показатель в 1,5 раза превысил показатель у ликвидаторов с дозой внешнего облучения 0–9,9 сЗв и в 1,2 раза — с дозой облучения 10,0–19,9 сЗв ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,0001$ ).

**Смертность ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с хронической сердечной недостаточностью.** Смертность среди ликвидаторов с ХСН за весь период наблюдения составила 144 человека (6,2%), из них 58,3% ликвидаторов умерли непосредственно от сердечно-сосудистого заболевания, осложненного сердечной недостаточностью. У остальных ликвидаторов причиной смерти были другие забо-

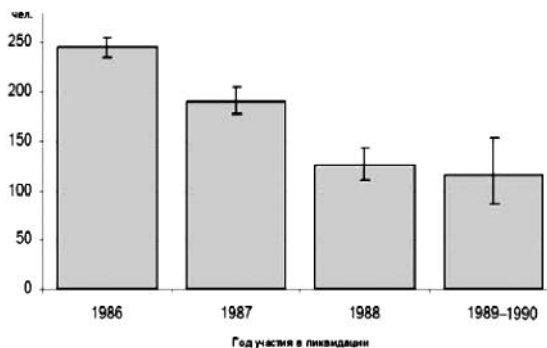


Рис. 2.7. Распространенность ХСН среди ликвидаторов в зависимости от года участия в работах на ЧАЭС (на 1000 человек с 95% доверительным интервалом)

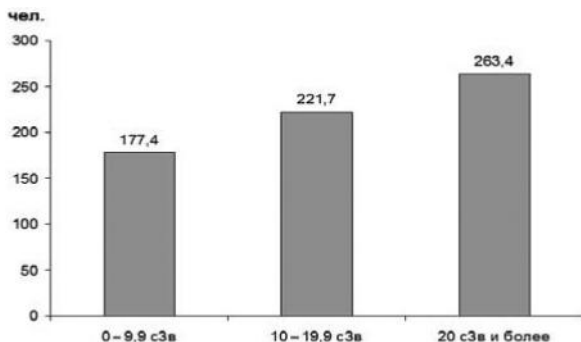


Рис. 2.8. Распространенность ХСН в зависимости от дозы внешнего облучения (на 1000 человек)

левания, в том числе онкологические. Основное число летальных исходов пришлось на период с 2000 по 2003 г. (90,3%). При этом число умерших в эти годы было близким: от 28 до 37 человек в год (рис. 2.9).

Результаты эпидемиологического исследования показали высокую распространенность ХСН среди ликвидаторов из Северо-Западного региона России, достигшую к 2003 г. 21,1%. Вместе с тем результаты эпидемиологического анализа указывают на то, что воздействие на ликвидаторов факторов аварии на ЧАЭС, в том числе полученная доза внешнего облучения, повышают у них риск развития сердечной недостаточности.

Нами были изучены структурно-функциональные изменения сердца и особенности течения ХСН у ликвидаторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследование были включены 79 пациентов в возрасте от 34 до 62 лет [средний возраст  $(51,29 \pm 0,75)$  года], которые участвовали в аварийно-спасательных работах на ЧАЭС в 1986–1987 гг. и получили дозу облучения (по картам учета доз) от 5 до 30 сЗв и более. Среди обследованных ликвидаторов ГБ II стадии была диагностирована-

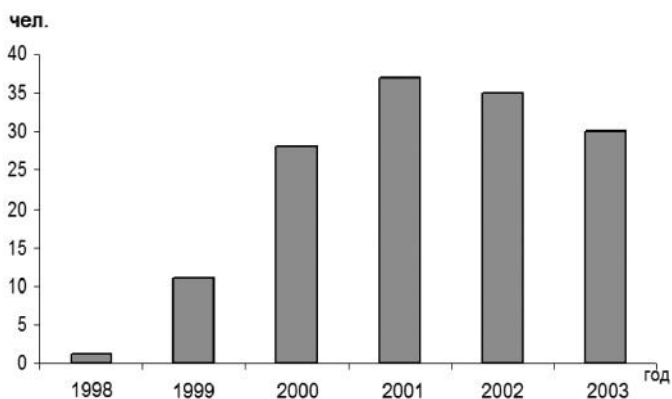


Рис. 2.9. Распределение умерших ликвидаторов с ХСН по годам (абс. числа)



на у 19,1%; ИБС: стенокардия напряжения I–II ФК — у 2,5%; сочетание ИБС и ГБ — у 78,5%, из них 14 человек (17,7%) перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Группу сравнения составили 56 мужчин в возрасте от 37 до 64 лет [средний возраст (51,32 ± 0,07) лет] с аналогичной патологией.

В группе ликвидаторов ХСН была диагностирована в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (у 41,8 и 19,6% соответственно).

**Особенности клинических проявлений сердечной недостаточности у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.**

Постановка диагноза ХСН возможна при наличии двух ключевых критериев (табл. 2.17):

характерных симптомов сердечной недостаточности (главным образом одышки, утомляемости и ограничения физической активности, отеков лодыжек);

объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не каких-либо других органов (например, с заболеваниями легких, анемией, почечной недостаточностью).

Следует подчеркнуть, что симптомы ХСН могут присутствовать в покое и/или при нагрузке. В то же время объективные признаки дисфункции сердца должны обязательно выявляться в покое. Это связано с тем, что появление такого признака, как низкая фракция выброса левого желудочка на нагрузке (например у больного с ИБС), может быть признаком не сердечной недостаточности, а коронарной недостаточности. Это касается и других объективных признаков повреждения миокарда. В сомнительных случаях подтверждением диагноза сердечная недостаточность может служить положительный ответ на терапию.

Известно, что самыми частыми жалобами у больных с сердечной недостаточностью являются одышка и быстрая утомляемость, которые, по данным исследования IMPROVEMENT (2000 г.), встречаются у 98,4 и 94,3% пациентов соответственно. Далее следует сердцебиение (80,4%), а также симптомы застоя — периферические отеки, кашель, ортопноэ (от 73 до 28%).

Таблица 2.17

**Критерии, используемые при определении диагноза ХСН**

Симптомы (жалобы)	Клинические признаки	Объективные признаки дисфункции сердца
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одышка (от незначительной до удушья)</li> <li>• Быстрая утомляемость</li> <li>• Сердцебиение</li> <li>• Кашель</li> <li>• Ортопноэ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Застой в легких (хрипы, рентгенологическая картина)</li> <li>• Периферические отеки</li> <li>• Тахикардия (&gt;90–100 уд./мин)</li> <li>• Набухшие яремные вены</li> <li>• Гепатомегалия</li> <li>• Ритм галопа</li> <li>• Кардиомегалия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭКГ, рентгенография грудной клетки</li> <li>• Систолическая дисфункция (снижение сократимости)</li> <li>• Диастолическая дисфункция (доплер-ЭхоКГ, увеличение давления заполнения левого желудочка)</li> <li>• Гиперактивность мозгового натрий-уретического пептида</li> </ul>

В нашем исследовании эти тенденции подтвердились. Клиника субъективных симптомов у обследованных ликвидаторов сводилась к жалобам на снижение физической работоспособности (70%), быструю утомляемость (60,9%), одышку при физических нагрузках (56,5%), сердцебиение (41%), периферические отеки (13%). Вместе с тем клинические признаки сердечной недостаточности (периферические отеки, застой в легких, кардиомегалия и гепатомегалия) были выявлены лишь у 11% пациентов, что обусловлено начальными стадиями заболевания. Было отмечено, что ликвидаторы, у которых не было выявлено признаков дисфункции сердца, также часто предъявляли жалобы на одышку, быструю утомляемость, сердцебиение и периферические отеки.

Все ликвидаторы предъявляли жалобы на частые головные боли, 81% — на головокружение, 71% — на снижение памяти, у 59% — выявлены вегетативные расстройства. У всех обследованных отмечено наличие астенических и невротоподобных симптомов (быстрая утомляемость, нарушение концентрации внимания, нарушения сна, эмоциональная неустойчивость, повышенная тревожность, раздражительность, неуверенность в себе).

С целью оценки физической работоспособности пациентов и объективизации функционального класса ХСН с помощью показателя максимального потребления кислорода (МПК) проводилась спироэргометрическая проба. Известно, что проведение нагрузочных тестов у пациентов с сердечной недостаточностью оправдано не для диагностики, а с целью оценки функционального статуса и степени риска (Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2009). Тем не менее нормальный результат нагрузочного теста у пациента, не получающего специфического лечения, практически полностью исключает диагноз ХСН.

У пациентов с ХСН оправдано длительное выполнение нагрузки (8–12 мин до достижения критериев остановки) с минимальным приростом нагрузки при переходе от одной ступени к другой. С этой целью лучше всего использовать нагрузки, моделирующие постепенное увеличение крутизны наклона условной дистанции (тредмил или велоэргометр), особенно под контролем показателей газообмена (спироэргометрия). Потребление кислорода на максимуме нагрузки ( $\dot{V}O_{2max}$ ) более точно отражает толерантность к нагрузкам и функциональный класс ХСН, нежели любой другой показатель, в том числе время нагрузки или выполненный объем работы (табл. 2.18). Величина  $\dot{V}O_{2max}$  менее  $10 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$  указывает на высокий прогностический риск, в то время как более  $18 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$  соответствует минимальному риску.

В рутинной практике и при отсутствии специального оборудования для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных с ХСН можно использовать тест ходьбы в течение 6 мин, соответствующий субмаксимальной нагрузке. Условия проведения этой пробы крайне просты: размеченный через 1 м коридор, часы с секундной стрелкой и четкое объяснение задачи больному, который должен пройти по этому коридору в приемлемо быстром для него темпе максимальную дистанцию за 6 мин (если больной остановится для отдыха, затраченное на это время включается в общий зачет). Этот тест коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности и прогностической значимостью (Флоря В.Г. и др., 1992): пройденная дистанция < 300 м соответствует неблагоприятному прогнозу. Проведение нагрузочных тестов у пациентов с ХСН достаточно безопасно и не сопряжено с риском развития серьезных осложнений.

Таблица 2.18

**Параметры физической активности и потребления кислорода  
у больных с различными функциональными классами ХСН**

Функциональный класс ХСН по NYHA	Дистанция 6-минутной ходьбы, м	Потребление кислорода, ( $VO_2\max$ ) мл $\times$ кг <sup>-1</sup> $\times$ мин <sup>-1</sup>
0	>550	>22,1
1	426–550	18,1–22,0
2	301–425	14,1–18,0
3	151–300	10,1–14,0
4	<150	<10

Учитывая обилие жалоб у ликвидаторов, нами был сопоставлен функциональный класс ХСН, диагностированный по жалобам больных, с функциональным классом ХСН, определенным по величине потребления кислорода на максимуме нагрузки при проведении спироэргометрической пробы. Отмечено, что у ликвидаторов значительно чаще была диагностирована сердечная недостаточность и определен более высокий функциональный класс по клинической симптоматике, чем подтвержден при спироэргометрическом исследовании (табл. 2.19). В контрольной группе подобных различий не было.

Таблица 2.19

**Сопоставление функционального класса ХСН, определенного по жалобам и по потреблению кислорода у ликвидаторов последствий аварии и пациентов группы контроля**

Диагностика ХСН	Ликвидаторы (n = 79)				Контрольная группа (n = 56)			
	По жалобам		По величине МПК		По жалобам		По величине МПК	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Всего ХСН	50	63,3	33	41,8*	13	23,2	11	19,6
Из них:								
I ФК	16	32	14	42,4	6	46,2	5	45,5
II ФК	34	68	19	57,6	7	53,8	6	54,5

*Примечание.* \*Различие между группами достоверно ( $P < 0,05$ ).

Частой причиной прекращения пробы с физической нагрузкой у ликвидаторов являются внесердечные жалобы, такие как общая усталость, боль в ногах, головокружение, затрудненное дыхание. Отчасти отказ от продолжения пробы можно объяснить наличием психоневрологических и вегетативных расстройств. С одной стороны, это затрудняет проведение спироэргометрической пробы и интерпретацию полученных результатов. С другой стороны, учитывая полиморфизм жалоб у этой категории пациентов и невозможность точной диагностики

сердечной недостаточности только на основании клинической картины, необходимо проведение нагрузочных тестов.

На наш взгляд, более чувствительным и простым в исполнении исследованием для оценки функционального статуса у этой категории пациентов является тест 6-минутной ходьбы. Этот тест относится к пробам с постоянной субмаксимальной нагрузкой обычно ниже анаэробного порога, в отличие от других нагрузочных тестов с возрастающей максимальной нагрузкой чаще до уровня анаэробного порога, которого ликвидаторы не всегда могут достичь. В связи с отсутствием маски и навязывания темпа он оказывает меньшее эмоциональное воздействие на обследуемого.

Обилие и полиморфизм жалоб, наличие вегетативной дисфункции и психоневрологических расстройств у ликвидаторов утяжеляют клиническую картину заболевания и свидетельствуют о необходимости применения инструментальных методов для подтверждения связи клинических проявлений с наличием ХСН, особенно для выявления ее начальных стадий.

### ***Особенности структурно-функциональных изменений в сердце у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС***

Известно, что структурные и функциональные изменения, возникающие в сердце и сосудах при сердечно-сосудистых заболеваниях, являются самостоятельной причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и независимым негативным прогностическим фактором, в том числе в плане развития ХСН. Понятие ремоделирования включает комплекс изменений размеров, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда и сосудов под влиянием различных факторов. По современным представлениям, ремоделирование сердца при артериальной гипертензии подразумевает не только гипертрофию левого желудочка, но и изменения его диастолической функции, отражающие фиброз миокарда, изменение геометрии левого желудочка, изменения в правом желудочке и предсердиях. Результаты многих исследований, проведенных в последнее время, продемонстрировали, что морфологические и функциональные изменения сердца и сосудов определяются не только уровнем гемодинамической нагрузки, но существенно зависят от активации целого ряда нейрогуморальных систем, а также имеют генетическую предрасположенность. Основные гемодинамические и нейрогуморальные механизмы ремоделирования сердца и сосудов схожи и взаимно усугубляют друг друга.

Нами была изучена роль структурно-функциональных изменений сердца в формировании сердечной недостаточности у ликвидаторов с ИБС и ГБ в отдаленном периоде после аварии. Для уточнения степени выраженности морфологических изменений сердца и оценки функциональных свойств миокарда были изучены параметры эхокардиографии (ЭхоКГ), характеризующие диастолическую и систолическую функции левого желудочка.

ЭхоКГ — визуализирующая методика, которой отводится первостепенная роль в диагностике ХСН в силу простоты выполнения, безопасности и повсеместной распространенности. ЭхоКГ позволяет решить главную диагностическую задачу — уточнить сам факт дисфункции и ее характер, а также провести динамическую оценку состояния сердца и гемодинамики.

Важнейшим гемодинамическим параметром является фракция выброса левого желудочка, отражающая сократительную способность миокарда левого желудочка.

Определение фракции выброса левого желудочка позволяет дифференцировать пациентов с систолической дисфункцией от тех, у кого систолическая функция сохранена. В качестве показателя, с высокой вероятностью свидетельствующего о сохранности систолической функции, можно рекомендовать уровень фракции выброса левого желудочка  $> 50\%$ , подсчитанный методом двухмерной ЭхоКГ по Simpson. Степень снижения фракции выброса левого желудочка ассоциируется с выраженностью систолической дисфункции и используется для определения риска оперативного лечения, ее динамика является показателем прогрессирования заболевания и эффективности терапии. Низкая фракция выброса левого желудочка является маркером негативного прогноза. Важно помнить, что нормальная фракция выброса левого желудочка не исключает наличия сердечной недостаточности. В российской популяции более половины всех пациентов с сердечной недостаточностью имеют показатель фракции выброса левого желудочка  $> 50\%$ .

При подозрении на сердечную недостаточность, наряду с определением фракции выброса левого желудочка, оценивается состояние диастолической функции левого желудочка. Для суждения о наличии и степени тяжести диастолической дисфункции левого желудочка используется комбинированная оценка трансмитрального диастолического потока (ТМДП) и скорости движения митрального кольца. Выделяют три типа наполнения левого желудочка: с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный, которые соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции.

Рабочая группа Европейского общества кардиологов предлагает следующие ультразвуковые диагностические нормативы определения диастолической дисфункции:

- увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР):  $\text{ВИВР} < 30 \text{ л} > 92 \text{ мс}$ ,  $\text{ВИВР } 30\text{--}50 \text{ л} > 100 \text{ мс}$ ,  $\text{ВИВР} > 50 \text{ л} > 105 \text{ мс}$ ;
- замедление заполнения левого желудочка в раннюю диастолу:  $E/A < 50 \text{ л} < 1,0$  и  $DT < 50 \text{ л} > 220 \text{ мс}$ ;  $E/A > 50 \text{ л} < 0,5$  и  $BT > 50 \text{ л} > 280 \text{ мс}$  и/или  $S/D < 50 \text{ л} > 1,5$ ;  $S/D > 50 \text{ л} > 2,5$ ;
- уменьшение диастолической растяжимости (податливости) камеры левого желудочка:  $PV\text{--}A > 35 \text{ см} \times \text{с}^{-1}$  и/или  $PVAt > \text{МК}\text{--}At + 30 \text{ мс}$ , где МК-At — длительность предсердной A-волны ТМДП.

Для диагностики первичной диастолической сердечной недостаточности требуются три условия:

- наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности;
- нормальная или незначительно нарушенная систолическая функция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $> 50\%$ );
- выявление нарушения релаксации левого желудочка и/или его растяжимости.

Выявление нарушений диастолического наполнения сердца важно не только для определения патогенеза сердечной недостаточности: доказано, что расстройства диастолы более тесно, чем расстройства систолы, ассоциируются с тяжестью клинического состояния пациентов, степенью снижения толерантности к нагрузкам и качеством жизни. Динамика диастолических параметров может служить критерием эффективности лечения и маркером прогноза больных с ХСН.

Нами было показано, что у ликвидаторов достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы с аналогичной патологией, развивается диастолическая дисфункция

миокарда: у 73 и 38% пациентов соответственно. Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов, показавших, что нарушения диастолической функции часто встречаются у ликвидаторов с начальными стадиями гипертонической болезни и даже при отсутствии сердечно-сосудистого заболевания (Кательницкая Л.И., Макаренко Е.С., 2000; Эктова Т.В. и др., 1997). Систолическая дисфункция миокарда нами была выявлена у 5,0% ликвидаторов и у 1,8% пациентов контрольной группы. Средние значения основных параметров, характеризующих систолическую функцию, у пациентов обеих групп не выходили за пределы нормальных величин. Однако различия между группами были достоверными по таким показателям, как фракция выброса, конечный диастолический размер левого желудочка и диаметр левого предсердия, что указывает на наличие скрытых нарушений систолической функции у ликвидаторов.

Как известно, гипертрофия левого желудочка является основной причиной нарушения диастолической функции левого желудочка и относится к самостоятельным факторам сердечно-сосудистого риска, в том числе развития застойной сердечной недостаточности (Kannel W.B. et al., 1981). Частота выявления ее в общей популяции, по данным ЭхоКГ, составляет 16% (Levi D., 1988). Частота выявления гипертрофии левого желудочка, по данным ЭхоКГ, у больных с ГБ достигает и даже превышает 50% по разным данным и колеблется в широких пределах в зависимости от особенностей выборки и используемых критериев от 12 до 96% (Savage D.D., et al. 1979). Показано, что предикторами гипертрофии миокарда являются возраст, длительность артериальной гипертензии, уровень АД, масса тела (Конради А.О. и др., 2005).

В нашем исследовании, несмотря на отсутствие различий у пациентов сравниваемых групп в возрасте, нозологических формах заболеваний, уровне артериального давления, массе тела, у ликвидаторов гипертрофия миокарда встречалась достоверно чаще и была выражена достоверно больше, чем в контрольной группе (табл. 2.20). При этом у 77,5% ликвидаторов и у 65,0% пациентов контрольной группы с гипертрофией миокарда левого желудочка была выявлена диастолическая дисфункция, что позволяет рассматривать гипертрофию миокарда как основную причину нарушения диастолической функции в обеих группах.

Таблица 2.20

**Показатели ЭхоКГ, характеризующие гипертрофию миокарда у ликвидаторов и больных группы контроля**

Показатель	Ликвидаторы (n = 79)	Контрольная группа (n = 56)
Гипертрофия миокарда, абс. (%)	49 (62,0%)	20 (35,7%)*
Межжелудочковая перегородка, см	1,14 ± 0,02	1,10 ± 0,02
Задняя стенка, см	1,09 ± 0,02	1,04 ± 0,01*
Индекс массы миокарда, г/м <sup>2</sup>	122,5 ± 3,14	114,1 ± 3,26*

*Примечание.* \*Различие между группами достоверно ( $P < 0,05$ ).

Диастолическая дисфункция является одним из основных компонентов процесса ремоделирования. По современным представлениям, выделяют четыре варианта ремоделирования левого желудочка, характерных для больных с артериальной гипертензией: нормальная геометрия, концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование. Деление основано на величине индекса массы левого желудочка и значениях относительной толщины стенок левого желудочка по отношению к диаметру полости (Ganau A. et al., 1992). Фрамингемским исследованием впервые был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии левого желудочка и выявлено, что пациенты с концентрической гипертрофией имеют худший прогноз, чем с эксцентрической, а у больных с концентрическим ремоделированием чаще наблюдаются осложнения, чем при нормальной геометрии левого желудочка.

При изучении структурно-геометрических изменений левого желудочка нами было отмечено, что у ликвидаторов по сравнению с пациентами контрольной группы чаще происходит ремоделирование левого желудочка. Преимущественно развиваются концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, причем наиболее неблагоприятный вариант ремоделирования, концентрическая гипертрофия, встречается достоверно чаще, чем в контрольной группе (рис. 2.10).

Особенностью группы ликвидаторов является достоверно более частое развитие диастолической дисфункции у пациентов с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией левого желудочка, чем у лиц контрольной группы.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у ликвидаторов по сравнению с пациентами контрольной группы происходят более выраженные структурно-функциональные изменения левого желудочка. При этом морфологические

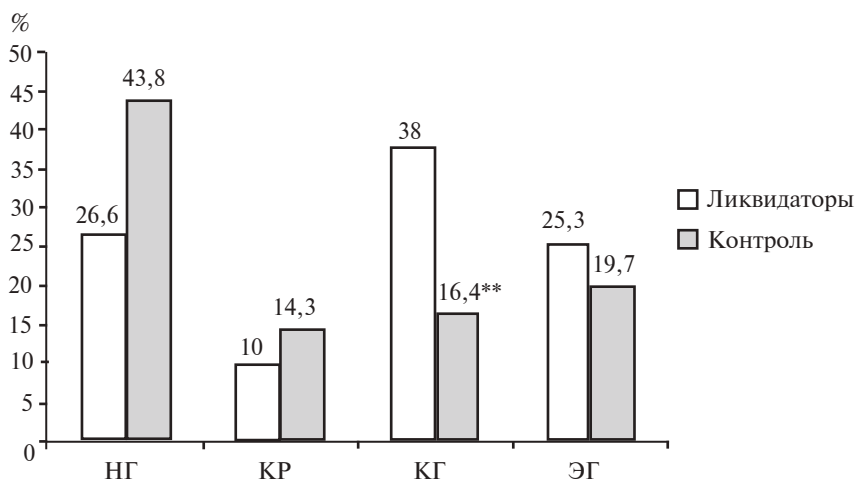


Рис. 2.10. Типы геометрии левого желудочка в группах: НГ — нормальная геометрия; КР — концентрическое ремоделирование; КГ — концентрическая гипертрофия; ЭГ — эксцентрическая гипертрофия; \* — различие между группами достоверно ( $P < 0,05$ ); \*\* — различие между группами достоверно ( $P < 0,01$ )



изменения сердца у них развиваются преимущественно по пути неблагоприятного варианта концентрического гипертрофического ремоделирования миокарда. Эти изменения, сопровождающиеся нарушением преимущественно диастолической функции миокарда, составляют основу для развития диастолической сердечной недостаточности. Вместе с тем были выявлены изменения ряда эхокардиографических параметров, которые свидетельствуют о более выраженных нарушениях и систолической функции у ликвидаторов.

***Нейрогуморальные факторы сердечно-сосудистого ремоделирования  
у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС***

Среди негемодинамических факторов существенная роль в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования отводится симпатической нервной системе, системе ренин-ангиотензин, инсулину, а также клеточным и реологическим факторам (Конради А.О. и др., 2005).

Катехоламины принято называть «гормонами миокардиальной гипертрофии» (Manolis A., 1993). Известно, что гиперактивация симпатико-адреналовой системы сопровождается повышением в плазме крови уровня норадrenalина и вызывает вазоконстрикцию, тахикардию, задержку соли и жидкости в организме, происходит усиление сократимости и стимуляция гипертрофии миокарда. Симпатическая нервная система тесно связана с другими нейрогормональными системами организма, в частности с системой ренин-ангиотензин-альдостерон. Несмотря на то что сам по себе ренин не является стимулятором гипертрофии миокарда, показано, что ангиотензин II стимулирует гипертрофию миокарда и развитие фиброза миокарда у экспериментальных животных (Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., 2002; Baker W.L., Couch K.A., 2007). Альдостерон также выступает в роли стимулятора клеточной гипертрофии и фиброза (Weber K., 1993).

В ряде исследований (Овчинников Ю.В., 1997; Палеев Н.Р. и др., 1994) уже на начальных этапах формирования патологии сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов была выявлена гиперактивность симпатической нервной системы, способствующая, по мнению авторов, более раннему развитию патологии и структурно-функциональных изменений сердца (гипертрофии миокарда, диастолической дисфункции).

Психотравмирующий фактор является признанным неблагоприятным воздействием на ликвидаторов, оказывающим свое влияние как в первые годы после аварии, так и в настоящее время. Психопатологические состояния, проявляющиеся вегетативно-соматическими расстройствами, реализуются через изменения нейрогуморальной регуляции, интенсификацию процессов перекисного окисления липидов и являются предрасполагающими факторами к развитию гемодинамических расстройств (Винокур В.А., 2002).

Примечательно, что корреляционной связи между диастолической дисфункцией и полученной дозой ионизирующего излучения у ликвидаторов выявлено не было, что может указывать на то, что радиационный фактор не является ведущим в формировании этих изменений (Овчинников Ю.В., 1997).

## *Другие факторы сердечно-сосудистого ремоделирования у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС*

**Метаболические нарушения.** Большинство больных с артериальной гипертензией и ИБС имеют другие факторы сердечно-сосудистого риска, которые участвуют в поражении сердечно-сосудистой системы. Нередко артериальная гипертензия сочетается с рядом метаболических нарушений, что проявляется в тех или иных компонентах метаболического синдрома, которые участвуют в формировании ремоделирования сердца и сосудов. Нет сомнений, что наличие сахарного диабета или просто инсулинорезистентность предрасполагает к развитию ХСН, а сочетание ХСН с сахарным диабетом усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов.

В разных странах мира распространенность метаболического синдрома колеблется от 10 до 60% популяций. В то же время в выборке больных, ликвидаторов аварии на ЧАЭС, госпитализированных в кардиологическую клинику ВЦЭРМ, частота метаболического синдрома составляет около 75%. При этом в отдаленном периоде после аварии у ликвидаторов нарушения углеводного обмена были выявлены достоверно чаще, чем у пациентов контрольной группы. В структуре нарушений углеводного обмена у ликвидаторов преобладал сахарный диабет, а у пациентов контрольной группы — нарушение толерантности к глюкозе.

Липидный обмен в группе ликвидаторов в целом и у пациентов с диастолической дисфункцией и сердечной недостаточностью характеризуется более выраженными атерогенными сдвигами, что проявляется более высоким уровнем апоБелка В и снижением отношения апоА/апоВ.

**Иммунологические изменения.** Рассмотрение патофизиологических особенностей формирования сердечно-сосудистой патологии и сердечной недостаточности у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС невозможно без учета роли иммунного статуса у этой категории лиц. Давно показано, что провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-6) обладают крайне широким спектром действия, участвуя практически во всех физиологических процессах организма. Хорошо известна роль цитокинов в формировании сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС и ГБ) и прогрессировании ХСН.

Стимулирующее действие ионизирующей радиации на выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 убедительно доказано. ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  обладают радиопротективным действием, реализуемым при участии ИЛ-6. По-видимому, стимуляция продукции этих цитокинов направлена на ослабление вызванных ионизирующей радиацией последствий.

Нами было выявлено значительное повышение спонтанной продукции ИЛ-1 $\beta$  у ликвидаторов и пациентов контрольной группы. Отмечено более выраженное снижение его индуцированной продукции у ликвидаторов, что может свидетельствовать о снижении резервных возможностей продукции этого цитокина в отдаленном периоде после аварии в отличие от данных, полученных при обследовании в более ранние сроки. Длительная гиперпродукция ИЛ-1 $\beta$  сыграла существенную роль в раннем формировании ГБ у ликвидаторов, в развитии более выраженной гипертрофии миокарда за счет ремоделирования сосудов и стимуляции продукции гормонов и медиаторов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

В нашем исследовании отмечено достоверно большее повышение уровня спонтанной продукции ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 в группе ликвидаторов по сравнению с контрольной группой. Эти различия сохраняются у пациентов с дисфункцией миокарда и ХСН. Известно, что гиперпродукция ФНО- $\alpha$  стимулирует гипертрофию миокарда, ремоделирование интерстициального компонента миокарда, что является причиной нарушений диастолической функции (Azzawi M., Hasleton P., 1999; Colucci W.S., 1997). ФНО- $\alpha$  оказывает супрессирующее влияние на сократительную способность миокарда (Goldhaber J.I., 1996). Одним из возможных механизмов повреждения кардиомиоцитов является индукция провоспалительными цитокинами активных форм кислорода (Chandrasekar V., 1997), что является еще одним фактором, усугубляющим структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы в группе ликвидаторов.

На основании результатов нашего исследования можно считать, что длительная гиперпродукция провоспалительных цитокинов, наряду с изменениями нейрогуморальной регуляции, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов и развитием метаболических нарушений, являются причинами раннего развития более выраженных структурно-функциональных изменений миокарда.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у ликвидаторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в отдаленном периоде после аварии ХСН развивается в 2 раза чаще, чем у больных с ГБ и ИБС такого же возраста и с аналогичной патологией и тяжестью заболевания, но не принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

В основе развития ХСН лежат структурно-функциональные изменения сердца в виде гипертрофии миокарда, которые сопровождаются преимущественно диастолической дисфункцией и скрытыми нарушениями систолической функции миокарда, развиваются у ликвидаторов раньше и выражены в большей степени, чем у обычных пациентов. Вероятно, эти изменения являются не только следствием заболеваний органов кровообращения как таковых, но их развитие связано с воздействием комплекса повреждающих факторов аварии: полученной дозой внешнего облучения, продолжительным психоэмоциональным стрессом, последующими психическими и психосоматическими дефектами. Воздействие повреждающих факторов аварии приводит к гиперпродукции свободных радикалов, нарушениям в цитокиновом звене иммунитета, изменениям нейрогуморальной регуляции. Эти нарушения, с одной стороны, способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой — непосредственно вызывают дисфункцию миокарда.

Очевидно, что разделить предпосылки к возникновению сердечной недостаточности на связанные с заболеванием сердечно-сосудистой системы и непосредственно обусловленные воздействием повреждающих факторов аварии, практически невозможно. Однако общность формирующихся в миокарде структурно-функциональных изменений позволяет полагать, что у ликвидаторов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, риск развития и более быстрого прогрессирования ХСН выше, чем у больных, не подвергшихся воздействию связанных с аварией повреждающих факторов.

**Общие принципы медикаментозного лечения  
хронической сердечной недостаточности  
у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС**

Принципы медикаментозной терапии любого заболевания и ХСН строятся на основе «медицины доказательств». Иными словами, только препараты, эффективность (в том числе и по влиянию на прогноз больных) и безопасность которых доказана в длительных многоцентровых двойных слепых, плацебоконтролируемых исследованиях, могут быть рекомендованы к широкому клиническому применению. На основании имеющихся в настоящее время сведений формируются современные принципы медикаментозной терапии ХСН.

Все лекарственные средства для лечения ХСН можно разделить на три основные категории соответственно степени доказанности (табл. 2.21). Учитывая нейрогормональную концепцию развития и прогрессирования ХСН, четыре из шести классов основных препаратов для лечения ХСН — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и антагонисты рецепторов к ангиотензину II — относятся к нейрогормональным модуляторам.

**Основные средства** — это лекарства, эффект которых доказан, сомнений не вызывает и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (степень доказанности А):

- ингибиторы АПФ, которые показаны всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации;
- β-адреноблокаторы — нейрогормональные модуляторы, применяемые «сверху» (дополнительно) к иАПФ;
- антагонисты рецепторов к альдостерону, применяемые вместе с иАПФ и β-адреноблокаторами у больных с выраженной ХСН;
- диуретики показаны всем больным при клинических симптомах ХСН, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме;
- сердечные гликозиды — в малых дозах и с осторожностью при синусовом ритме, хотя при мерцательной аритмии они остаются средством выбора;

Таблица 2.21

**Препараты для лечения ХСН**

<b>Основные</b> Их эффект на клинику, качество жизни и прогноз доказан и сомнений не вызывает	<b>Дополнительные</b> Эффективность и безопасность исследова- ны, но требуют уточнения	<b>Вспомогательные</b> Влияние на прогноз неизвестно, применение диктуется клиникой
Ингибиторы АПФ β-адреноблокаторы Антагонисты альдостерона Диуретики Гликозиды Антагонисты ангиотензиновых рецепторов	Статины Антикоагулянты (при мерцательной аритмии)	Периферические вазодилататоры Блокаторы медленных кальциевых каналов Антиаритмики Аспирин Негликозидные инотропные средства
А	В	С

- антагонисты рецепторов к ангиотензину могут применяться не только в случаях непереносимости иАПФ, но и наряду с иАПФ в качестве средства первой линии для блокады системы ренин-ангиотензин-альдостерон у больных с клинически выраженной декомпенсацией.

*Дополнительные средства*, эффективность и (или) безопасность которых показана в отдельных крупных исследованиях, но требует уточнения (степень доказанности В):

- статины, рекомендуемые к применению у всех больных с ишемической этиологией ХСН; кроме того, обладающие способностью предотвращать развитие ХСН у больных с разными формами ИБС;

- непрямые антикоагулянты, показанные к использованию у большинства больных с ХСН, протекающей на фоне мерцательной аритмии, а также в некоторых случаях у пациентов с ХСН и синусовым ритмом.

*Вспомогательные средства*, эффект и влияние которых на прогноз больных с ХСН не известны (не доказаны), что соответствует III классу рекомендаций, или уровню доказательности С. Этими препаратами не нужно (да и невозможно) лечить ХСН, и их применение диктуется определенными клиническими ситуациями, осложняющими течение собственно декомпенсации:

- периферические вазодилататоры = нитраты, применяемые только при сопутствующей стенокардии;

- блокаторы медленных кальциевых каналов (длительно действующие дигидропиридины) — при упорной стенокардии и стойкой АГ;

- антиаритмические средства (кроме  $\beta$ -адреноблокаторов, входящих в число основных препаратов), в основном III класса — при опасных для жизни желудочковых аритмиях;

- аспирин (и другие антиагреганты) для вторичной профилактики после перенесенного ИМ;

- негликозидные инотропные стимуляторы — при обострении ХСН, протекающей с низким сердечным выбросом и упорной гипотонией.

Особенности формирования ХСН у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС делают целесообразным для профилактики и лечения ХСН применение, в первую очередь, препаратов, относящихся к нейрогормональным модуляторам и улучшающим диастолическую функцию миокарда. В связи с большей выраженностью у ликвидаторов гипертрофии левого желудочка необходимо строже контролировать уровень артериального давления и следить, чтобы проводимая антигипертензивная терапия по возможности вызывала обратное развитие гипертрофии левого желудочка.

*Медикаментозная терапия диастолической хронической сердечной недостаточности*. Первым и обязательным условием является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, таких как артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка, ИБС, сахарный диабет, ожирение и т. д. Следует принять адекватное решение по вопросу профилактики, восстановления и поддержания синусового ритма у больных с мерцательной тахикардией. При сохранении постоянной формы мерцания предсердий требуется добиться нормализации частоты желудочковых сокращений.

На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью. Тем не менее эффективность применения некоторых препаратов была показана в отдельных исследованиях (уровень доказательности В) и в настоящее время продолжает изучаться.

Ингибиторы АПФ способны напрямую улучшать релаксацию и растяжимость миокарда, а также оказывать опосредованное действие на диастолические свойства левого желудочка за счет своего гипотензивного эффекта и способности уменьшать выраженность гипертрофии и фиброза миокарда.

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II по степени положительного влияния на гипертрофию левого желудочка и выраженность фиброза не уступают иАПФ, а по способности устранять диастолические расстройства могут даже превосходить их.

$\beta$ -адреноблокаторы могут быть назначены с целью уменьшения ЧСС (увеличения периода диастолического наполнения ЛЖ) и выраженности гипертрофии левого желудочка (уменьшения жесткости камеры левого желудочка). С учетом множественности факторов, влияющих на формирование ХСН у ликвидаторов, представляется целесообразным применение препаратов, обладающих дополнительными свойствами. Так, карведилол —  $\beta$ -адреноблокатор, обладающий свойствами  $\alpha_1$ -блокатора (сосудорасширяющей активностью), выраженной антиоксидантной и антипролиферативной активностью, может быть рекомендован для профилактики и лечения ХСН у этой категории пациентов. Оправдано применение небилета —  $\beta$ -адреноблокатора, оказывающего вазодилатирующее действие за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора (NO) из эндотелия сосудов для устранения эндотелиальной дисфункции, которая у ликвидаторов выражена в большей степени, чем у пациентов, не подвергшихся воздействию факторов аварии.

Назначение верапамила больному с диастолической сердечной недостаточностью для снижения частоты сердечных сокращений может быть рекомендовано только в случае непереносимости  $\beta$ -адреноблокаторов и при отсутствии выраженной сердечной недостаточности, так как его эффективность не доказана.

Диуретики могут быть необходимы в случае задержки жидкости в организме, но у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью их следует использовать с осторожностью, чтобы не вызвать чрезмерного снижения преднагрузки на левый желудочек и падения сердечного выброса.

Антагонисты альдостерона у больных с диастолическими расстройствами должны рассматриваться не столько как калийсберегающие диуретики, сколько как антифибротические препараты. Благодаря этому эффекту препарата целесообразно его применение у ликвидаторов уже на начальных стадиях ХСН.

Ритмоурежающее действие сердечных гликозидов (дигоксина) может быть полезно для больных с мерцательной аритмией, которая встречается примерно у 30% больных с диастолической сердечной недостаточностью. Доза препарата не должна превышать 0,25 мг/сут. Тем не менее следует воздержаться от рутинного использования дигоксина у этой категории больных, а при необходимости снижения частоты сердечных сокращений отдать предпочтение  $\beta$ -адреноблокаторам.

«Цитокиновая» модель патогенеза ХСН позволяет предполагать возможность эффективного воздействия на течение заболевания с помощью новых классов



лекарственных препаратов — ингибиторов синтеза ФНО- $\alpha$  (веснаринона, пентоксифиллина) или ингибиторов активности ФНО- $\alpha$  (энтерасепт). Однако эти препараты только проходят апробацию у больных с ХСН и не могут быть рекомендованы для применения в настоящее время. Тем не менее данная цель может достигаться с помощью ингибиторов АПФ. Одним из механизмов положительного действия ингибиторов АПФ у больных с ХСН является их способность воздействовать на синтез цитокинов, причем ингибиторы АПФ способны снижать уровень ФНО- $\alpha$  не только благодаря гемодинамической разгрузке миокарда и снижению диастолического стресса, но и вследствие подавления препаратом синтеза провоспалительных цитокинов как в кардиомиоцитах, так и в других источниках (Savage D.D., 1979).

## Литература

*Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г.* Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 4, № 14. — С. 190–195.

*Винокур В.А.* Психосоматические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2002. — 22 с.

*Даниелян М.О.* Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.

*Кательницкая Л.И., Макаренко Е.С.* Структурно-функциональные изменения левого желудочка у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с гипертонической болезнью // Актуальные вопросы сердечной недостаточности: тез. докл. I ежегодной конф. общества специалистов по сердечной недостаточности. — М., 2000. — С. 104.

*Конради А.О., Яковлева О.И., Емельянов И.В.* Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Эпидемиология, факторы риска, патогенез, прогностическое значение и подходы к терапии // Клиническая и экспериментальная кардиология. — 2005. — С. 26–45.

*Овчинников Ю.В.* Особенности кардиогемодинамики и свободнорадикального окисления при сердечно-сосудистой патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997. — 24 с.

*Палеев Н.Р., Любченко П.Н., Ковалева Л.И. и др.* Физическая работоспособность мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, в отдаленном периоде // Кардиология. — 1994. — Т. 34, № 5–6. — С. 35–38.

*Флоря В.Г., Айдаргалиева Н.Е., Сеницин В.Е. и др.* Анаэробный порог у пациентов с хронической недостаточностью кровообращения // Кардиология. — 1992. — № 5. — С. 75–79.

*Фомин И.В.* Артериальная гипертензия в Российской Федерации — последние 10 лет. Что дальше? // Сердце. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 1–6.

*Шантырь И.И., Астафьев О.М., Макарова Н.В.* Состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по материалам Северо-Западного регионального центра Российского государственного медико-дозиметрического регистра). — СПб., 2002. — 113 с.

*Эктова Т.В., Шамарин В.М., Смоленский А.В. и др.* Особенности диастолической функции левого желудочка у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией — ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Кардиология. — 1997. — Т. 37, № 12. — С. 29–31.

*Azzawi M., Hasleton P.* Tumor necrosis factor alpha and cardiovascular system: its role in cardiac allograft and heart disease // Cardiovasc. Res. — 1999. — P. 850–900.

*Baker W.L., Couch K.A.* Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease: a meta-analysis // Am. J. Health Syst. Pharm. — 2007. — Vol. 64, N 8. — P. 830–836.



*Chandrasekar B., Colston J.T., Freeman G.L.* Induction of proinflammatory cytokines and antioxidant enzyme gene expression following brief myocardial ischemia // *Clin. and Exp. Immunol.* — 1997. — Vol. 108, N 2. — P. 346–351.

*Colucci W.S.* Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80, N 11A. — P. 15L–25L.

*Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al.* Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Am. Col. Cardiol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 1550–1558.

*Goldhaber J.I., Kim K.H., Natterson P.D. et al.* Effects of TNF- $\alpha$  on [Ca<sup>2+</sup>] and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271, N 4. — P. H1449–H1455.

*Kannel W.B., Wolf P.A., McGee D.L. et al.* Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham Study // *J. Am. Med. Assoc.* — 1981. — Vol. 245. — P. 1225–1229.

*Levy D.* Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study // *Drugs.* — 1988. — Vol. 35, Suppl. 5. — P. 1–5.

*Manolis A.* Pressor hormone profile during stress in hypertension: does vasopressin interfere with left ventricular hypertrophy? // *Clin. Exp. Hipertens.* — 1993. — Vol. 15, N 3. — P. 539–555.

*Savage D.D., Drayer J.M., Henry W.L. et al.* Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects // *Circulation.* — 1979. — Vol. 59, N 4. — P. 623–632.

*Weber K., Brilla C., Janicki J.* Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors // *Cardiovasc. Res.* — 1993. — Vol. 27, N 3. — P. 341–348.

## **2.2. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ**

### **2.2.1. Особенности клинической картины хронических нарушений мозгового кровообращения у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС**

В соответствии с Программой совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы Союзного государства в период 2007–2010 гг. в рамках государственного контракта «Практическое внедрение передовых и новейших медицинских технологий в диагностику и лечение участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС при соматических заболеваниях» в клинике ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России прошли углубленное обследование и лечение 198 ликвидаторов с диагностированной хронической недостаточностью мозгового кровообращения из них 32 ликвидатора с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Основной задачей данной работы мы считали выделение наиболее значимых факторов, определивших развитие цереброваскулярной патологии у ликвидаторов и обоснование подходов к их лечению и реабилитации.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в отдаленном периоде у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС наблюдается значительный рост цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и инвалидизации вследствие болезней нервной системы (Легеза В.И. и др., 1996; Нягу А.И., Логановский К.Н., 1997; Иванов В.К. и др., 1999; Шантырь И.И. и др., 2000; Суворов И.М. и др., 2002).

Динамическое клиническое исследование выявило трансформацию вегетативно-сосудистой дисфункции, наблюдавшейся в более ранние сроки после аварии, в дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ), наблюдаемую в более поздний период (Краснов В.Н. и др., 1993; Ковтун А.В., 1998; Бронский В.И. и др., 1999; Жаворонкова Л.А., 2001). Динамика распространенности заболеваний среди ликвидаторов Северо-Западного региона характеризуется интенсивным ростом цереброваскулярных болезней (ЦВБ). В структуре ЦВБ преобладают «Другие ЦВБ», под рубрикой которых подразумевают дисциркуляторную энцефалопатию. За 20 лет распространенность «Других ЦВБ» выросла в 32,5 раза (Астафьев О.А., Макарова Н.В., 2010). Заболеваемость ОНМК среди ликвидаторов, проживающих в Санкт-Петербурге, колеблется последние годы от 5 до 7 на 1000 ликвидаторов прошедших диспансеризацию, возраст которых на данный момент превышает 40 лет. Безусловно, это меньше, чем заболеваемость среди населения города, которая составляет 5 на 1000 населения, т. е. на все возрастные группы. Таким образом, несмотря на более высокое распространение хронических ЦВБ в группе ликвидаторов, ОНМК встречаются у них реже, чем в популяции.

Для большинства ликвидаторов поглощенная доза от внешнего гамма-излучения составила не более 30–50 сГр (суммарно в течение 1–2 месяцев). Эта доза не вызывает острой лучевой болезни и названа «малой». Имеется большое количество публикаций, в которых анализируется вклад малых доз радиации как возможного фактора риска в формировании сосудистых заболеваний головного мозга. В большинстве исследований не обнаружено взаимосвязи между длительностью работы в районе ЧАЭС, дозой внешнего облучения и заболеваемостью ЦВЗ. В настоящее время нет прямых указаний на то, что малые дозы ионизирующей радиации являются причиной возникновения сосудистой патологии головного мозга. Наряду с публикациями опровергающими влияние малых доз радиации на развитие сосудистой патологии (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2003; Гуськова А.К., 2010) ряд авторов продолжает отстаивать определяющую роль малых доз ионизирующего излучения в развитии специфического поражения сосудов и мозга (Нягу А.И. и др., 1992; Жаворонкова Л.А. и др., 1996; Таранов С.В. и Карташова С.С., 1999).

В качестве возможных причин, определивших высокую заболеваемость ЦВБ среди ликвидаторов, рассматривается совокупность всех факторов сопутствующих противоаварийным работам, включая психогенный и физический стресс во время аварийных работ, социально-психологическую напряженность, связанную с получением льгот после окончания работ, хронический алкоголизм, табакокурение и их сочетания.

В отечественной литературе дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ) рассматривают как результат медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения, приводящей к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и обуславливающей нарушение функций головного мозга (Шмидт Е.В., 1985). Г.А. Максудовым (1975) было предложено деление ДЭ на три стадии (I — умеренно выраженная, II — выраженная; III — резко выраженная), выделение которых основано на анализе не столько неврологических, сколько психопатологических проявлений.

Нами были проанализированы результаты обследования 198 ликвидаторов, госпитализированных в клинику ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в

2007–2010 гг. с основным диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия. У 163 ликвидаторов был подтвержден диагноз ДЭ, преимущественно I и II стадий. Возраст ликвидаторов в этой группе варьировал от 39 до 81 года ( $59 \pm 9,1$ ). 32 ликвидатора в возрасте от 44 до 77 лет ( $61 \pm 7,2$ ) были выделены в отдельную группу в связи с наличием ОНМК в анамнезе. В 3 случаях было диагностировано объемное образование головного мозга.

Анализ жалоб у ликвидаторов с диагностированной ДЭ показал, что они соответствуют субъективным расстройствам, характерным для данной патологии. Частота встречаемости жалоб ликвидаторов в зависимости от стадии ДЭ представлена в табл. 2.22.

Наиболее частым субъективным расстройством у ликвидаторов с ДЭ на всех стадиях заболевания была головная боль, характеризовавшаяся разной степенью выраженности (от легкой до значительной), метеозависимостью, усиливающаяся при психоэмоциональной нагрузке или физическом напряжении, различной локализации, в большинстве случаев не связанная с подъемами артериального давления. Частота головной боли была от 1 раза в неделю до ежедневной, что определяло бесконтрольный частый прием анальгетиков. В большинстве случаев головная боль была классифицирована как хроническая головная боль напряжения.

Уже на начальных стадиях заболевания большинство ликвидаторов указывали на общую слабость, отсутствие отдыха после сна, быструю утомляемость, снижение работоспособности, ослабление внимания и ухудшение памяти на недавние события. Характерны были жалобы на головокружения несистемного характера, нарушение глубины и продолжительности сна, эмоциональную неустойчивость с изменением настроения, повышенной раздражительностью, агрессивностью, усилением беспокойства.

По мере прогрессирования заболевания у ликвидаторов отмечалась тенденция к увеличению частоты жалоб на головокружение, снижение памяти, нарушения сна, потери сознания.

Для определения особенностей клинического течения ДЭ (без ОНМК в анамнезе) нами была проведена оценка распространенности основных синдромов в группе

Таблица 2.22

**Распространенность жалоб (%) у ликвидаторов в зависимости от стадии ДЭ**

Жалобы	ДЭ I <i>n</i> = 50, %	ДЭ II <i>n</i> = 107, %	ДЭ III <i>n</i> = 6, %
Головная боль	84	95	83
Нарушения сна	50	65	83
Эмоциональная неустойчивость	40	55	33
Повышенная утомляемость	70	93	83
Головокружение	44	74	83
Снижение памяти	52	77	100
Потери сознания	10	20	33

Таблица 2.23

**Распространенность основных неврологических синдромов в группе участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и группе сравнения**

Синдромы	Ликвидаторы <i>n</i> = 157	Группа сравнения <i>n</i> = 37	Критерий Стьюдента
	абс., %	абс., %	<i>P</i>
Вестибуло-атактический	41 (28%)	4 (11%)	<0,05
Интеллектуально-мнестический	109 (69%)	8 (22%)	<0,001
Астеноневротический	82 (52%)	11 (30%)	<0,05
Астенодепрессивный	53 (34%)	6 (16%)	<0,05
Пароксизмальный	26 (17%)	1 (3%)	<0,001
Микроочаговый	39 (25%)	8 (22%)	

ликвидаторов и группе сравнения, которую составили пациенты сопоставимые по возрасту, полу и стадии ДЭ, но не принимавшие участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. В связи с небольшим количеством ликвидаторов с ДЭ III стадии в обе группы были включены только пациенты с ДЭ I–II стадий. Распространенность наиболее часто встречающихся неврологических синдромов в группах обследуемых пациентов представлена в табл. 2.23.

В обеих группах выявлялись неврологические синдромы, характерные для хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) (Яхно Н.Н., 2003), но частота встречаемости синдромов в группах была различной. Обращает на себя внимание, что клиническая картина ХНМК у большинства ликвидаторов была представлена интеллектуально-мнестическими, астенодепрессивными или астено-невротическими расстройствами, тогда как в группе сравнения эти синдромы встречались значительно реже. Следует также отметить, что в основной группе по сравнению с группой сравнения достоверно чаще отмечались вестибулоатактический и пароксизмальный синдромы. Рассеянная микроочаговая симптоматика встречалась реже, с равной вероятностью в обеих группах.

Для уточнения особенностей когнитивных и эмоционально-волевых нарушений 190 ликвидаторам с ЦВЗ было проведено нейропсихологическое тестирование.

Выраженность когнитивных расстройств оценивали с помощью стандартных тестов: краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) с максимальным значением в 30 баллов, батареи тестов для оценки лобной дисфункции (FAB) с максимальным значением в 18 баллов, 10-балльного теста рисования часов, теста на запоминание 5 слов. MMSE предназначена для изучения когнитивных способностей индивида на основе оценки ориентировки во времени и пространстве, восприятия, внимания, памяти, речевых функций. С помощью FAB выявляли способность к обобщению, сходству и различию, особенности речи, двигательной активности. Тест рисования часов позволил оценить сохранность исполнительных функций и зрительно-пространственного восприятия. Результаты тестирования подтвердили высокую распространенность когнитивных нарушений в обследованной группе с преобладанием умеренных нарушений (табл. 2.24).

Таблица 2.24

**Распространенность и выраженность когнитивных нарушений у ликвидаторов с ЦВЗ в отдаленном периоде после ликвидации аварии на ЧАЭС**

Характеристика групп	Когнитивные нарушения		
	нет	умеренные	деменция
Ликвидаторы с ДЭ, перенесшие ОНМК ( $n = 30$ )	0	24 (80%)	6 (20%)
Ликвидаторы с ДЭ ( $n = 160$ )	17 (11%)	131 (82%)	12 (7%)

В обследованной группе изолированное нарушение памяти, так же как и изолированное нарушение неамнестических функций встречалось реже, чем смешанный тип нарушений (табл. 2.25). При неамнестическом и смешанном типах нарушений снижение исполнительных функций выявлено у всех обследованных. Нарушение зрительно-пространственного гнозиса встречалось реже — у 50% пациентов, перенесших ОНМК, и только у 23% ликвидаторов с ДЭ.

Таблица 2.25

**Распространенность типов когнитивных нарушений у ликвидаторов с цереброваскулярными заболеваниями в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС**

Характеристика групп	Тип когнитивных нарушений			
	нет нарушений	амнестический	неамнестический	смешанный
Ликвидаторы с ДЭ, перенесшие ОНМК ( $n = 30$ )	0	3 (10%)	1 (3%)	26 (87%)
Ликвидаторы с ДЭ ( $n = 160$ )	17 (11%)	13 (8%)	30 (19%)	100 (62%)

Состояние эмоционально-волевой сферы оценивали с помощью опросника Бека, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Распространенность тревоги и депрессии у ликвидаторов, перенесших ОНМК, и у ликвидаторов с ДЭ была одинаковой и составила в обеих группах 80% с преобладанием сочетанных тревожно-депрессивных расстройств (табл. 2.26).

Таблица 2.26

**Распространенность тревожно-депрессивных расстройств у ликвидаторов с цереброваскулярными заболеваниями в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС**

Характеристика групп	Характер эмоционально-волевых нарушений			
	нет нарушений	изолированная тревога	изолированная депрессия	Тревожно-депрессивные расстройства
Ликвидаторы с ДЭ, перенесшие ОНМК ( $n = 30$ )	20%	27%	7%	46%
Ликвидаторы с ДЭ ( $n = 160$ )	20%	26%	6%	48%

Проведение нейропсихологического тестирования позволило подтвердить высокую распространенность когнитивных и эмоционально-волевых нарушений у ликвидаторов с ЦВЗ и количественно оценить эти нарушения. Когнитивные и эмоционально-волевые нарушения занимали ведущее место в клинической картине заболевания, а их тяжесть достоверно увеличивалась по мере прогрессирования заболевания (табл. 2.27).

Таблица 2.27

**Выраженность когнитивных и эмоционально-волевых расстройств  
у ликвидаторов в зависимости от стадии ДЭ**

Нейропсихологические шкалы	ДЭ I стадии <i>n</i> = 50	ДЭ II стадии <i>n</i> = 107
MMSE, баллы	28 ± 1,7**	26 ± 2,6
FAV, баллы	16,9 ± 1,20**	15,6 ± 2,26
Запоминание 5 слов, баллы	4,78 ± 0,54	4,57 ± 0,75
Тест рисования часов, баллы	9,51 ± 0,98	9,19 ± 1,11
Госпитальная шкала тревоги, баллы	7,5 ± 3,4	7,8 ± 3,6
Госпитальная шкала депрессии, баллы	6,2 ± 3,9*	7,9 ± 3,5

*Примечания:* \*достоверность различий между группами на уровне  $P < 0,05$ ; \*\*достоверность различий между группами на уровне  $P < 0,01$

Проведение корреляционного анализа показало, что выраженность тревоги не связана с когнитивными нарушениями, в то время как депрессия может усиливать когнитивный дефект. Выявлена достоверная связь между уровнем депрессии и MMSE ( $r = -0,24$ ), депрессией и запоминанием 5 слов ( $r = -0,26$ ).

**2.2.2. Состояние церебральной гемодинамики  
у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде**

Современные представления о гетерогенности ишемических повреждений мозга требуют обязательного определения патогенетического варианта развития сосудисто-мозговой недостаточности. Основной патогенетический механизм ДЭ — ишемия, связанная с гипоксией мозговой ткани. Постоянная недостаточность кровоснабжения при ДЭ связана в основном с органическими изменениями крупных и мелких артерий. Доказанными факторами риска развития патологии сосудов являются — возраст, пол, абдоминальное ожирение, низкая физическая активность, курение, хронических стресс, артериальная гипертензия, дислипидемия, повышенный уровень глюкозы, повышенный уровень СРБ, гипергомоцистеинемия. Наиболее частой причиной поражений крупных артерий является атеросклероз, мелких — артериальная гипертензия.

***Роль атеросклероза в развитии цереброваскулярной патологии у ликвидаторов***

Атеросклероз (АС) — полифакториальное заболевание сосудистой системы с преимущественным поражением артерий среднего и крупного калибра в результате очаговой инфильтрации сосудистой стенки липидами и пролиферативных соединительно-тканых изменений.

Принципиальное значение для выбора тактики лечения имеет диагностика выраженности и распространенности атеросклероза. Выделяют нестенозирующий атеросклероз, который характеризуется наличием локального утолщения комплекса интима-медиа (КИМ), и стенозирующий атеросклероз — с формированием атеросклеротических бляшек. В зависимости от размера бляшек и изменения гемодинамики выделяют гемодинамически незначимый и гемодинамически значимый стенозирующий атеросклероз. Гемодинамически значимый стеноз приводит к изменениям кровотока выше места стеноза и, как правило, составляет 70–99% по диаметру.

До введения в практику ультразвуковых методов исследования прижизненная диагностика атеросклероза была возможна только при проведении ангиографии. Введение в практику ультразвуковых методов диагностики, КТ и МР ангиографии позволило проводить малоинвазивную диагностику атеросклероза. Допплерографическое исследование («слепой доплер») позволяет с высокой степенью точности диагностировать только гемодинамически значимые стенозы экстра- и интракраниальных артерий. Диагностика начальных стадий атеросклероза с помощью доплерографии невозможна и широкое распространение в практике заключений о наличии нестенозирующего атеросклеротического поражения по данным доплерографии является необоснованным. Появление метода дуплексного сканирования значительно расширило возможности диагностики атеросклероза и позволяет объективно оценивать выраженность процесса, начиная с начальных стадий. Атероматозные бляшки поражают главным образом крупные и средние артерии в местах их деления и извитости. Доказано, что наиболее часто атеросклеротические бляшки локализуются в устье внутренних сонных артерий (ВСА), в устье позвоночных артерий (ПА), в сифоне ВСА и в области деления ВСА на среднюю мозговую артерию (СМА) и переднюю мозговую артерию (ПМА). Сопоставление возможностей дуплексного сканирования и знаний о локализации атеросклеротических бляшек позволило выделить зону бифуркации ОСА на ВСА и НСА как наиболее информативную для скрининговой оценки наличия атеросклеротического поражения сосудов кровоснабжающих головной мозг.

Критерием нестенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) является нарушение структуры комплекса интима-медиа в виде неравномерного изменения эхогенности, дифференцировки на слои в сочетании с патологическим утолщением в зонах стандартной оценки. Пограничной для общих сонных артерий является толщина комплекса интима-медиа 1 мм (по данным разных авторов, — от 0,9 до 1,1 мм), но не более чем 1,4 мм. Локальное утолщение КИМ, превышающее 1,4 мм, расценивается как атеросклеротическая бляшка.

Механизм развития хронической сосудисто-мозговой недостаточности при атеросклерозе зависит от стадии процесса. При нестенозирующем атеросклерозе показатели мозгового кровотока в покое, как правило, остаются в пределах нормы. В то же время имеется большое количество публикаций свидетельствующих о том, что изолированное утолщение КИМ является независимым фактором риска развития хронической и острой ишемии мозга. При нарастании степени стеноза все более значимой становится постоянная гипоперфузия, значительно усиливающаяся при любых изменениях внешней и внутренней среды (изменения артериального давления



(АД), физическая активность, умственная активность и т. д.), растет риск развития артерио-артериальной микроэмболии, которая является основой развития как острой, так и хронической ишемии мозга.

Оценку распространенности и выраженности атеросклеротического поражения у ликвидаторов проводили по данным дуплексного сканирования БЦА, которое было выполнено 120 ликвидаторам.

В результате исследования была доказана высокая распространенность атеросклеротического поражения среди ликвидаторов как в группе с ДЭ, так и в группе пациентов, перенесших ОНМК (табл. 2.28).

Выделенные группы не отличались по возрасту и распространенности атеросклеротического поражения, которая была высокой в обеих группах. Среди ликвидаторов, перенесших ОНМК, средние по группе значение КИМ были выше и чаще встречалось гемодинамически значимое поражение ВСА. Таким образом, наличие гемодинамически значимого стеноза, являлось дополнительным фактором риска развития ОНМК у ликвидаторов, что совпадает с данными многочисленных популяционных исследований об увеличении риска развития инсульта при стенозах более 70% (Beletsky V. et al., 2000; Eliasziw M. et al., 2000).

Для выявления особенностей развития атеросклероза у ликвидаторов были сопоставлены результаты обследования ликвидаторов в возрасте 40–65 лет с ЦВЗ, 30 практически здоровых лиц в возрасте 40–65 лет (контрольная группа) и 20 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в возрасте 40–65 лет, не принимавших участия в ликвидации аварии на ЧАЭС и не имевших других профессиональных вредных воздействий (группа сравнения). Результаты исследования показали, что морфологические признаки атеросклероза в виде утолщения КИМ и наличия бляшек выявлялись в группе ликвидаторов даже реже, чем у пациентов с ХНМК, сопоставимых по возрасту, но не принимавших участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (табл. 2.29). Гемодинамически значимые стенозы выявлены только у 5% обследованных с равной вероятностью в обеих группах. Утолщения КИМ

Таблица 2.28

**Характеристика атеросклеротического поражения сонных артерий по данным дуплексного сканирования БЦА у ликвидаторов с хроническим и острым нарушением мозгового кровообращения**

Характеристика атеросклероза	Ликвидаторы с ДЭ <i>n</i> = 98	Ликвидаторы с ОНМК в анамнезе <i>n</i> = 22
Возраст, лет ( <i>M</i> ± <i>SD</i> )	60 ± 8,8	61 ± 7,1
Толщина КИМ, мм	1,14 ± 0,22	1,22 ± 0,19*
Утолщение КИМ более 1 мм	66 (67%)	16 (73%)
Наличие бляшек ВСА со стенозированием до 70% по диаметру	35 (36%)	7 (32%)
Наличие бляшек ВСА со стенозированием более 70% по диаметру	0 (0%)	3 (14%)*

*Примечание.* \*Достоверность различий между группами на уровне  $P < 0,05$

Таблица 2.29

**Распространенность атеросклеротического поражения сонных артерий у ликвидаторов с ДЭ, пациентов с ДЭ, не имевших контакта с радиацией, и здоровых испытуемых**

	Ликвидаторы с ДЭ <i>n</i> = 83	Группа сравнения <i>n</i> = 20	Контроль <i>n</i> = 30
Средний возраст, лет	56 ± 4,9	50 ± 4,5	53 ± 4,9
Толщина КИМ, мм	1,1 ± 0,22	1,1 ± 0,31	0,8 ± 1,1
Утолщение КИМ более 1 мм	49 (59%)	19 (73%)	0 (0%)
Наличие атеросклеротических бляшек	30 (36%).	10 (52%)	0 (0%)

и атеросклеротические бляшки в сонных артериях в группе здоровых пациентов выявлены не были.

Полученные нами данные хорошо согласуются с результатами других исследователей, показавших, что распространенность гемодинамически значимых стенозов при ДЭ I–II стадий в популяции не превышает 8%, в то время как начальные проявления атеросклероза наблюдаются у 68–76% пациентов (Мартынов Ю.С. и др., 1998; Визилю Т.Л. и др., 2001; Анисимова А.В. и др., 2003). Аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что среди участников ЛПА на ЧАЭС распространенность и выраженность атеросклероза не превышает их частоту в популяции, получены в Институте биофизики (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2001), что противоречит исследованиям, свидетельствующим о раннем развитии атеросклероза среди ликвидаторов (Волошин П.В. и др., 1995; Бабаджанова М.А. и др., 2000).

Обсуждая механизмы развития атеросклероза у ликвидаторов необходимо оценить распространенность и значение основных факторов риска, к которым в первую очередь относятся дислипидемия, повышенный уровень глюкозы, повышенный уровень СРБ, гипергомоцистеинемия, курение, хронических стресс, артериальная гипертензия.

Со времен Р. Вирхова и после классических исследований Н.Н. Аничкова установлена патогенная роль гиперлипидемии в развитии атеросклероза, которая в последние десятилетия была уточнена и нашла свое дальнейшее развитие (Климов А.Н. и др., 1990; Гавришева И.А. и Гавришев Н.А., 1999). Определено повреждающее действие на сосудистую стенку атерогенных липопротеидов, относящихся к классам липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с повышенным содержанием холестерина (IIa тип дислипидемии по классификации Фредриксона) или увеличение содержания и холестерина и триглицеридов (IIb тип). Столь же велико патогенное значение увеличенного содержания липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) при повышенной концентрации триглицеридов (IV тип дислипидемии). Выделяются и другие варианты дислипидемии, имеющие меньшую частоту. Особенно важно снижение содержания холестерина в липопротеидах высокой плотности — ЛПВП, которые являются антиатерогенными. В настоящее время доказано, что различная степень атерогенности при нарушениях липидного обмена зависит еще и от качественного изменения циркулирующих липопротеидов, которые находятся в связанном с гликопротеинами (апобелками) состоянии. Апо-А

способствует обратному транспорту холестерина с периферии в печень и в 90% случаев является основным белком ЛПВП. Апо-В входит в состав ЛПНП и ЛПОНП, определяя их атерогенность. Апопротеин В относится к группе многофункциональных белков, обеспечивающих формирование липидно-белковых взаимодействий. Увеличение содержания этого белка и снижение отношения апоА/апоВ рассматривают как ранний маркер коронарного риска. Уровень его может повышаться в ответ на эмоциональный стресс. Кроме того, атерогенность липопротеидов значительно повышается при их окислении. Таким образом, окисленные ЛПНП и ЛПОНП, а также независимая от них фракция ЛП (а) в первую очередь связаны с развитием атеросклероза.

Основными причинами гиперлипидемии являются наследственная предрасположенность (семейная гиперлипидемия), нарушения липидного метаболизма при сахарном диабете, гипотиреозе, нерациональном питании. В работах Ю.М. Губачева и В.В. Макиенко (2000) показана широкая распространенность психогенной гиперлипидемии.

Не только гиперхолестеринемия, но и гипергликемия является фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний. Определение уровня глюкозы необходимо для выявления диабета или нарушения толерантности к глюкозе, приводящих к развитию макро- и микроангиопатии.

Активация процессов свободнорадикального окисления (СРО), наблюдаемая при повышенной продукции катехоламинов, при стрессе или артериальной гипертензии, также может послужить причиной повреждения стенки сосудов. С другой стороны, дегенеративно-деструктивные процессы в сосудистой стенке, вызывают высвобождение таких факторов как коллаген, АДФ, адреналин, фактор 3 тромбоцитов, активируя образование из арахидоновой кислоты прокоагулянтных простагландинов, тромбосанов, лейкотриенов, усиливая процессы перекисного окисления липидов и свободнорадикального окисления (Bills T.K. et al., 1978; Weiss M.I., Turitto V.T., 1979), что вызывает образование порочного круга. Активация процессов СРО обуславливает увеличение окислительной деструкции белков и липидов клеточных структур. Это обстоятельство имеет очень большое значение в оценке степени развития атерогенных сдвигов. Общепризнанным сегодня считается, что только окисленные в результате реакций СРО липопротеиды активно поглощаются макрофагами, в результате чего и формируется насыщенная холестерином бляшка. С этой точки зрения сочетание активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) с гиперхолестеринемией отражает наибольший риск развития атеросклероза.

Повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и гипергомоцистеинемия рассматриваются как независимые факторы повреждения эндотелия и развития атеросклероза. Вялотекущий воспалительный процесс, происходящий в эндотелии, как правило, не связан с инфекциями. В этих случаях концентрация СРБ возрастает в высокочувствительном диапазоне от 0,1 до 10 мг/л. Показано, что даже незначительное повышение высокочувствительного (high sensitive) hsСРБ увеличивает риск развития инсульта и когнитивного снижения. Повышение уровня гомоцистеина связывают с активацией агрегационной активности тромбоцитов, а также блокированием эндотелиальной NO-синтазы, что проявляется нарушением регуляции тонуса сосудов, утолщением КИМ, гиперплазией гладкомышечных тканей и способствует росту

атеросклеротических бляшек (Lentz S., 1997; Stein J., Mc Bride P., 1998; Hoffman M., 2001). Кроме того, гомоцистеин обладает нейротоксическим эффектом (Bisschops R., 2004).

Результаты лабораторного обследования ликвидаторов с ЦВЗ, включавшего определение глюкозы, липидов, апобелков, показателей свободнорадикального окисления, С-реактивного белка и гомоцистеина представлены в табл. 2.30.

У ликвидаторов с отсутствием и наличием атеросклеротического поражения сосудов достоверные различия были выявлены по уровню глюкозы, общего холестерина, ЛПНП и ЛПОНП. В качестве отчетливых тенденций необходимо отметить

Таблица 2.30

**Показатели метаболизма, свободнорадикального окисления и сосудистых факторов риска у ликвидаторов с наличием и отсутствием признаков атеросклероза**

Параметры метаболизма	Пределы референтных величин	% лиц с нарушением	Степень атеросклероза		
			0	1	2
Глюкоза, ммоль/л	3,5–5,8	40	5,58 ± 1,06	5,50 ± 0,85	6,25 ± 2,00*
Общий холестерин, моль/л	3,3–5,7	38	5,27 ± 0,65	5,74 ± 1,03*	5,48 ± 1,21
Триглицериды, ммоль/л	0,60–2,28	10	1,14 ± 0,45	1,34 ± 0,76	1,45 ± 0,98
Холестерин ЛПВП, моль/л	1,03–2,00	39	1,18 ± 0,42	1,16 ± 0,29	1,09 ± 0,33
Холестерин ЛПНП, моль/л	2,5–4,0	35	3,56 ± 0,58	3,97 ± 0,84*	3,72 ± 0,99
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,27–1,04	12	0,52 ± 0,20	0,62 ± 0,35	0,66 ± 0,45*
Коэффициент атерогенности	До 3,0	69	3,89 ± 1,69	4,26 ± 1,54	4,32 ± 1,64
Апобелок А, г/л	0,73–2,10	0	1,18 ± 0,39	1,21 ± 0,25	1,19 ± 0,27
Апобелок В, г/л	0,46–1,42	14	0,88 ± 0,28	0,98 ± 0,32	1,03 ± 0,34
АпоА/АпоВ	>1,5	64	1,38 ± 0,35	1,32 ± 0,36	1,24 ± 0,43
Параметры СРО:					
ТБК-АПсп. сыворотки, мкмоль/л	2,62–3,58	44	3,42 ± 0,57	3,45 ± 0,49	3,64 ± 0,80
ТБК-АПстим. сыворотки, мкмоль/л	0,58–2,40	20	1,81 ± 0,66	1,69 ± 0,61	1,99 ± 0,64
ТБК-АП мононуклеаров, нмоль/млн. кл.	0,05–0,11	81	0,14 ± 0,05	0,13 ± 0,06	0,16 ± 0,06
Факторы сосудистого риска					
hsCRP, мг/л	0–2,5	41	2,2 ± 2,2	2,32 ± 2,02	3,08 ± 2,38
Гомоцистеин, мкмоль/л	<15	31	12,5 ± 2,82	13,7 ± 6,76	14,01 ± 4,67

*Примечания:* степень атеросклероза в баллах (0 — отсутствие признаков атеросклероза, 1 — наличие утолщения КИМ более 1,0 мм без формирования бляшек, 2 — наличие атеросклеротических бляшек); \* достоверность различия с группой степень атеросклероза 0 для  $P < 0,05$ .

более низкий коэффициент АпоА/АпоВ, более высокие показатели ТБК продуктов в сыворотке и hsCRP у ликвидаторов с атеросклерозом.

Проведение корреляционного анализа (табл. 2.31) показало, что влияние факторов риска на развитие атеросклероза (АС) зависит от возраста. Так повышение уровня С-реактивного белка и продуктов ПОЛ оказывает влияние на развитие атеросклероза в зрелом возрасте и становится менее значимым в пожилом. Возможно, исчезновение связи в пожилом возрасте связано с существенным влиянием на атеросклероз самого возраста и высокой распространенностью атеросклеротического поражения у пациентов старше 65 лет. Повышение уровня глюкозы является фактором риска развития атеросклероза в любом возрасте. В то же время влияние

Таблица 2.31

**Зависимость между выраженностью атеросклероза и клиническими, морфологическими и лабораторными показателями у ликвидаторов с цереброваскулярной патологией по результатам корреляционного анализа**

Параметры	Ликвидаторы в возрасте 40–80 лет (n = 125)		Ликвидаторы в возрасте 40–65 лет (n = 83)		Ликвидаторы в возрасте 66–80 лет (n = 42)	
	КИМ	АС	КИМ	АС	КИМ	АС
Возраст	0,48**	0,47**				
Степень ДЭ	0,48**	0,35**	0,49**	0,32**	0,16	0,14
Курение	0,17	0,08	–0,05	–0,06	0,17	0,08
Алкоголь	0,03	0,10	0,03	0,05	0,20	0,11
Показатели метаболических нарушений:						
глюкоза						
холестерин	0,13	0,19*	0,09	0,22*	0,12	0,20*
ЛПНП	0,08	0,06	0,10	0,06	–0,07	–0,18
ЛПВП	0,06	0,04	0,15	0,11	–0,18	–0,15
КА	–0,04	–0,06	–0,09	–0,21*	0,13	0,02
	0,06	0,09	0,14	0,19	–0,12	–0,15
Показатели свободно-радикального окисления:						
ТБК в сыворотке, СП						
ТБК в сыв ст	0,33*	0,13	0,26*	0,15		
ТБК в мононуклеарах	0,08	0,04	0,25*	0,13		
	0,00	0,12	0,12	0,31**		
Факторы сосудистого риска:						
hsCRP	0,04	0,12	0,15	0,21*	0,03	0,10

Примечания: \* достоверность различий на уровне  $P < 0,05$ ; \*\* достоверность различий на уровне  $P < 0,01$ .

гиперлипидемии на развитие АС по данным корреляционного анализа оказалось несущественным.

Значимого влияния курения и злоупотребления алкоголем на развитие атеросклероза в обследованной нами группе ликвидаторов выявлено не было.

Обобщая полученные результаты можно заключить, что атеросклеротическое поражение сосудов является одной из существенных причин развития дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов, но встречается не чаще, чем в популяции. Вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем) не являются значимыми для развития атеросклероза у ликвидаторов. Основными факторами риска развития АС у ликвидаторов являются возраст, гипергликемия, дислипидемия, повышение С-реактивного белка и активация свободнорадикального окисления. Отсутствие значимой корреляционной связи между уровнем холестерина и выраженностью АС позволяет предполагать, что самостоятельное значение изолированной гиперхолестеринемии, по-видимому, несущественно для развития АС у ликвидаторов и необходимы добавочные факторы риска, к которым в первую очередь могут быть отнесены процессы активации СРО, неспецифическое воспаление, критериями которого являются повышение ультрачувствительного С-реактивного белка и гипергликемия.

#### *Роль микроангиопатии в развитии цереброваскулярной патологии у ликвидаторов*

Поражение сосудов микроциркуляторного русла с развитием артериолосклероза и снижением цереброваскулярной реактивности приводит к гипоперфузии в зонах терминального кровообращения, где пиальные артерии коры полушарий стыкуются с пенитрирующими ветвями крупных мозговых сосудов. К зонам терминального кровоснабжения относятся базальные ганглии, подкорковое белое вещество. Хроническая ишемия этих зон вызывает разрежение перивентрикулярного и/или субкортикального вещества — лейкоареозис (ЛА), который патоморфологически представляет собой зону демиелинизации, глиоз и расширение периваскулярных пространств. Кроме того, ишемия в этих областях может развиваться и при острой закупорке пенитрирующих артерий, что приводит к развитию лакунарных инфарктов.

Основной причиной поражения мелких артерий является артериальная гипертензия, особенно при наличии кризов с высокими цифрами давления. Естественное старение также связано с прогрессирующим изменением стенок мелких артерий и развитием гиалиноза. Реже встречается амилоидная ангиопатия мелких артерий, которая приводит к повторным корковым кровоизлияниям. Отдельно выделяют генетически обусловленное поражение мелких артерий, сопровождающееся диффузным поражением белого вещества и когнитивным снижением (CADASIL — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией).

Диагностика поражения мелких сосудов основывается на клинических данных, морфологических изменениях головного мозга, подтверждаемых нейровизуализацией (МРТ и КТ) и диагностике нарушений церебральной гемодинамики. Основным методом оценки церебрального кровотока является транскраниальная доплерография (ТКДГ). Метод позволяет измерять линейную скорость кровотока по экстракраниальным и базальным артериям мозга. Изменение линейной скорости кровотока является диагностически значимым только при наличии гемодинами-

чески значимых стенозов (спазма) лоцируемых артерий и мало информативно для оценки состояния мелких артерий. Косвенным критерием повышения тонуса мелких артерий или их гиалиноза является повышение пульсационного индекса (ПИ), который рассчитывается из соотношений систолической и диастолической скоростей. Наиболее чувствительными показателями нарушения церебральной гемодинамики являются показатели цереброваскулярной реактивности. Показателем реактивности мозговых сосудов является их способность изменять свой диаметр в ответ на изменения условий внешней и внутренней среды. Для определения количественных характеристик ауторегуляции исследуют изменения кровотока при воздействии функциональных проб, вызывающих вазодилататорную или вазоконстрикторную реакцию.

В клинической практике при оценке цереброваскулярной реактивности (ЦВР) с помощью ТКДГ чаще других используют два вида тестов:

1) тесты, вызывающие изменение газового состава артериальной крови, к которым относят гиперкапнические (ингаляция 5–7%  $\text{CO}_2$ , произвольная задержка дыхания, внутривенное введение 1 г ацетазоламида) и гипокапнически-гипероксические (гипервентиляция, ингаляция кислорода) нагрузки;

тесты с изменением перфузионного давления в мозговых артериях: ортостатическая и антиортостатическая нагрузки, тест компрессии общей сонной артерии (ОСА), тест нефармакологической артериальной гипотензии.

Гиперкапнические тесты приводят к прогрессивному расширению артерий и артериол мозга преимущественно малого диаметра. Снижение в результате этого периферического сопротивления обеспечивает увеличение объема крови, поступающей в мозг, что отражается увеличением линейной скорости кровотока (ЛСК) по базальным артериям мозга. Выраженность вазодилататорной реакции принято оценивать по изменению ЛСК в средней мозговой артерии (СМА). Максимальное увеличение скорости кровотока в средней мозговой артерии при гиперкапнии может достигнуть 52,5% по сравнению с исходным уровнем. На практике чаще используется проба с произвольной задержкой дыхания, которая обеспечивает повышение эндогенного  $\text{CO}_2$  или с внутривенным введением 1 г ацетазоламида (ингибитора карбоангидразы, действие которого вызывает снижение рН крови и рефлекторное расширение артериол). Реакция при всех типах нагрузок однотипна, результаты вполне сопоставимы, что позволяет каждому исследователю рассчитывать коэффициент реактивности ( $\text{Kp}^+$ ), выбирая оптимальный тип нагрузки.

Гипокапнические тесты (гипервентиляция, вдыхание кислорода) приводят к противоположным изменениям: снижению  $\text{CO}_2$ , вазоконстрикции пиально-капиллярной сети, повышению периферического сопротивления, снижению объемного кровотока. Отражением этих процессов является снижение ЛСК в СМА, что позволяет рассчитывать коэффициенты реактивности на гипокапническую нагрузку ( $\text{Kp}^-$ ).

Транскраниальная доплерография была выполнена 198 ликвидаторам с ЦВЗ. Показатели линейной скорости кровотока были в пределах референтных значений у большинства обследованных, повышение пульсационного индекса выше 0,9 отмечено только в 15% случаев. Нарушения цереброваскулярной реактивности диагностировано значительно чаще: снижение  $\text{Kp}^+$  менее 1,31 у 51%, снижение  $\text{Kp}^-$  ниже 0,3 у 49%.



Результаты доплерографического обследования ликвидаторов с цереброваскулярной патологией в возрасте 40–65 лет и сопоставимой по возрасту контрольной группы здоровых испытуемых представлены в табл. 2.32. Достоверные различия между группами были получены только по показателям цереброваскулярной реактивности.

Таблица 2.32

Показатели церебральной гемодинамики у ликвидаторов с ДЭ и контрольной группе

Показатель	Группа	
	Ликвидаторы <i>n</i> = 60	Контроль <i>n</i> = 30
Возраст, лет	55 ± 4,810	53 ± 4,963
Средняя ЛСК в СМА, см/с	57,3 ± 8,9	60,8 ± 6,6
ПИ в СМА	0,79 ± 0,14	0,72 ± 0,12
Кр+	1,31 ± 0,091**	1,39 ± 0,084
Кр–	0,31 ± 0,079**	0,34 ± 0,056

Примечание. \*\* достоверность различий с контрольной группой на уровне  $P < 0,01$ .

Результаты корреляционного анализа показали наличия связи между Кр+ и степенью ДЭ ( $r = -0,3$ ), степенью ГБ ( $r = -0,23$ ), и hsСРБ ( $r = -0,23$ ). Значимых корреляций Кр+ с другими лабораторными показателями, курением и злоупотребление алкоголем выявлено не было. Значения ПИ коррелировали только со степенью ДЭ ( $r = 0,23$ ). Значимых корреляций ЛСК с другими показателями выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о более высокой диагностической значимости Кр+ для оценки микроангиопатии по сравнению с другими доплерографическими показателями.

Наиболее значимыми факторами риска развития микроангиопатии у ликвидаторов были гипертоническая болезнь и повышение уровня hsСРБ, наиболее ранним признаком поражения мелких сосудов вследствие этих причин — снижение вазодилаторного резерва.

Значение гипертонической болезни для развития ЦВЗ общепризнано. Распространенность ГБ среди обследованных нами ликвидаторов с ЦВЗ составила 79%, что определило существенную роль артериальной гипертензии в развитии ДЭ и основных ее клинических проявлений у ликвидаторов. Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие значимой связи ГБ как со степенью ДЭ ( $r = 0,45$ ), так и с выраженностью когнитивных нарушений ( $r = 0,28$ ). С целью сопоставления вклада ГБ в развитие поражения мелких и крупных артерий у ликвидаторов мы провели корреляционный анализ, который показал более существенное влияние ГБ на развитие атеросклероза, чем микроангиопатии. Коэффициент корреляции ГБ со степенью атеросклероза составил 0,33, с толщиной КИМ — 0,35, с реактивностью мелких артерий — 0,23, с выраженностью мелкоочагового поражения белого вещества — 0,25. В то же время все связи были значимы, что подтверждает существенную роль ГБ в поражение и крупных и мелких артерий.

### **2.2.3. Морфологические изменения головного мозга у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с хронической недостаточностью мозгового кровообращения**

Обязательным критерием диагностики ДЭ является наличие морфологических изменений структуры мозга. В 60–70-х гг. о морфологических изменениях судили лишь по данным аутопсии. С внедрением в клинику методов визуализации мозга — компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) стало возможным прижизненное сопоставление морфологических и клинических данных.

Одним из ранних морфологических признаков ДЭ является появление участков пониженной плотности белого вещества вокруг мозговых желудочков. Причиной высокой чувствительности белого вещества к ишемии является особенность его кровоснабжения. Известно, что перивентрикулярное белое вещество представляет собой территорию смежного кровоснабжения, где пиальные артерии коры полушарий стыкуются с пенитрирующими ветвями крупных мозговых сосудов. Изменения плотности мозгового вещества вокруг желудочков обусловлены разряжением белого вещества. V.C. Nachinsky и соавт. (1987) предложили назвать этот феномен лейкоариозом (ЛА). Установлена выраженная корреляционная связь между наличием лейкоариоза, старением и артериальной гипертензией. Показано, что лейкоариоз мало влияет на выполнение простых нейропсихологических тестов, но приводит к замедлению скорости сложных психических процессов, связанных с обработкой информации. Причину данных нарушений связывают с наступающим при ЛА двусторонним поражением кортикофугальных волокон, особенно в субкортикальном веществе лобных долей головного мозга. Поражение белого вещества приводит к нарушению корково-корковых и корково-подкорковых связей и, как следствие, к дизрегуляторным и нейродинамическим расстройствам когнитивных функций. Основными проявлениями дизрегуляторного синдрома являются замедленность мышления, невозможность сосредоточиться.

По данным КТ и МРТ, уже в I стадии ДЭ обнаруживаются нерезко выраженные изменения ликворосодержащих пространств, которые прогрессируют по мере развития заболевания. По мнению ряда исследователей (Карлов В.А. и др., 1997; Бурцев Е.М., 1998), гидроцефалия и нарушения ликвородинамики играют заметную роль в патогенезе нервных и психических расстройств при ДЭ, а именно пароксизмальных нарушений сознания, памяти, ориентировки в окружающем пространстве, атаксии и др. По мере прогрессивного развития ДЭ отмечается увеличение размеров желудочков мозга, нарастают атрофические изменения. Считается, что прогрессирование внутренней гидроцефалии более надежный критерий наличия и динамики дисциркуляторной энцефалопатии, чем попытка визуализации ишемических очагов.

Косвенным признаком сосудистых энцефалопатий является расширение борозд полушарий большого мозга (локальное или очаговое), которое отражает процессы атрофических изменений в коре. По мере развития процесса единичные кистозно-очаговые изменения мозга становятся множественными.

Полное соответствие между нейровизуализационной картиной и клиническими стадиями ДЭ наблюдается не всегда. Нейровизуализацию затрудняют малые размеры

очага (менее 0,5 см в диаметре) или изоденсная стадия процесса. Отсутствие очаговых изменений на компьютерных томограммах при наличии множественных мелких очагов в головном мозге, которые выявляются при микроскопическом исследовании, связано с тем, что нередко очаговые повреждения развиваются по типу неполных некрозов или мелких геморрагий, все стадии эволюции которых не определяются при компьютерной томографии.

Таким образом, диагностическую значимость при ДЭ имеют следующие параметры КТ (МРТ):

- 1) размеры желудочков мозга;
- 2) размеры субарахноидальных пространств и выраженность корковой атрофии;
- 3) наличие лейкоариоза;
- 4) наличие мелких очаговых изменений в белом веществе.

Для оценки морфологических изменений головного мозга всем ликвидаторам с ЦВЗ проводили КТ или МРТ головного мозга. Вероятность обнаружения лейкоареоза и мелких очагов в белом веществе существенно зависела от разрешающей способности используемой аппаратуры и была значительно выше при проведении МРТ с напряженностью поля 3Т, которая была выполнена 49 пациентам. В этой группе вероятность обнаружения мелких очагов составила 81%, наличие лейкоареоза — 38%. Расширение субарахноидальных пространств было выявлено практически у всех обследованных, вне зависимости от используемого метода диагностики. Наличие внутренней гидроцефалии оценивали по ширине III и боковых желудочков. Ширина III желудочка варьировала от 0,4 до 1,29 см и превышала нормативные значения у 31% обследованных. Индекс передних рогов (ИПР) боковых желудочков варьировал в диапазоне 0,24—0,35 см. Расширение боковых желудочков наблюдалось чаще, чем III, и было выявлено у 57% обследованных.

Проведение корреляционного анализа выявило существенную связь между морфометрическими показателями, выраженностью когнитивных нарушений и состоянием церебральной гемодинамики (табл. 2.33).

Изменения, выявляемые по данным КТ и МРТ головного мозга, были связаны как с выраженностью поражения мелких и крупных сосудов, так и с клиническими проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии, в том числе с выраженностью когнитивных нарушений.

#### **2.2.4. Основные факторы развития цереброваскулярной патологии у ликвидаторов в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС**

Длительное наблюдение за ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС, комплексное обследование, включавшее все современные методы диагностики сосудистых заболеваний головного мозга, подтвердило высокую распространенность сосудистой патологии среди ликвидаторов и позволило выделить основные факторы, оказавшие существенное влияние на ее развитие (табл. 2.34).

Возраст ликвидаторов коррелировал с выраженностью атеросклероза, цереброваскулярной реактивностью и степенью дисциркуляторной энцефалопатии. В то же время когнитивные нарушения, которые были одним из основных клинических

Таблица 2.33

**Взаимосвязь между морфометрическими показателями, когнитивными нарушениями и показателями церебральной гемодинамики у ликвидаторов с цереброваскулярными заболеваниями**

Параметры	Морфометрические показатели			
	Очаги в белом веществе	Лейкоареоз	ИПП	III желудочек
Степень ДЭ	0,46**	0,16	0,16	0,21
Выраженность когнитивных нарушений по результатам тестирования:				
MMSE				
FAB	-0,25*	0,01	-0,23	-0,20
Тест рисования часов	-0,21	0,14	-0,12	-0,09
	-0,14	0,01	0,07	-0,17
Показатели церебральной гемодинамики				
Kp+	-0,25*	-0,21	-0,18	-0,22
КИМ	0,29*	0,22	0,33*	0,25*
АС	0,21	0,38**	0,37*	0,32*
ПИ	0,28*	0,12	0,04	0,25*

*Примечания:* \* достоверность различий на уровне  $P < 0,05$ ; \*\* достоверность различий на уровне  $P < 0,01$ .

Таблица 2.34

**Взаимосвязь между демографическими, медицинскими, и нейропсихологическими параметрами у ликвидаторов с цереброваскулярными заболеваниями**

Показатель	ДЭ	MMSE	FAB	Депрессия
Возраст	0,36**	-0,13	-0,15	0,01
Образование	-0,11	0,35*	0,25*	-0,16
Курение	-0,01	-0,04	0,01	0,13
Алкоголь	-0,1	0,06	0,09	0,01
ГБ	0,45**	-0,20*	-0,17	0,09
Атеросклероз	0,37**	-0,29*	-0,06	0,04
КИМ	0,48**	-0,39**	-0,24*	0,12
ПИ	0,23*	-0,18	-0,06	0,09
Kp+	-0,30*	0,31*	0,20	-0,10

*Примечания:* \* достоверность различий на уровне  $P < 0,05$ ; \*\* достоверность различий на уровне  $P < 0,01$ .

проявлений энцефалопатии, не имели значимой корреляции с возрастом и в большей степени зависели от образования.

Курение и злоупотребление алкоголем, несмотря на широкое распространение этих вредных привычек среди ликвидаторов, не имели значимых связей ни со степенью ДЭ, ни с выраженностью когнитивных нарушений.

Атеросклеротические изменения брахиоцефальных артерий были выявлены у 74% ликвидаторов и проявлялись в основном в утолщение КИМ и наличии небольших плоских бляшек. Несмотря на отсутствие гемодинамической значимости атеросклеротического поражения, эти изменения оказывали существенное влияние на развитие ДЭ и когнитивное снижение. В патогенезе атеросклероза у ликвидаторов наряду с дислипидемией существенную роль играли активация СРО и неспецифическое воспаление сосудистой стенки, маркером которого было повышение hsCRP. Значение изолированной дислипидемии было несущественным.

Гипертоническая болезнь, диагностированная у 79% ликвидаторов с ЦВЗ, приводила, как было показано выше, к поражению мелких и крупных артерий и имела значимые корреляции со степенью ДЭ и когнитивными нарушениями. Наиболее значимым диагностическим критерием поражения мелких артерий было снижение вазодилататорного резерва, диагностируемое доплерографическим методом. Повреждение мелких артерий было связано не только с ГБ и возрастом, но и с неспецифическим воспалением. Повышение hsCRP, по-видимому, играло существенную роль в повреждении эндотелия резистивных сосудов, что приводило к нарушению цереброваскулярной реактивности. Основанием для такого предположения было наличие значимых связи между hsCRP и Кр+ ( $r = -0,24$ ).

Гипергликемия была значимым фактором поражения крупных и мелких артерий, развития дисциркуляторной энцефалопатии и когнитивного снижения у ликвидаторов не зависимо от их возраста.

Тревожно-депрессивные расстройства, диагностированные у 80% ликвидаторов с ЦВЗ, значительно снижали их социальную адаптацию и качество жизни, но не имели значимых связей с сосудистым поражением. Использование в терапии антидепрессантов значимо улучшало состояние ликвидаторов, что проявлялось регрессом ежедневных головных болей и улучшением когнитивных функций.

Полученные данные легли в основу разработанного стандарта диагностики дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов и эффективных схем лечения, направленных на коррекцию выявляемых факторов риска.

## Литература

*Анисимова А.В., Кузин В.М., Колесникова Т.И.* Клинико-диагностические критерии и некоторые вопросы патогенеза ранних стадий хронической ишемии головного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. — 2003. № 8, «Инсульт» прилож. — С. 64–75.

*Бабаджанова Ш.А.* Цереброваскулярные расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Ш.А. Бабаджанова, Б.Г. Гафуров, Б.С. Бусаков // Неврологическ. журн. — 2000. — № 2. — С. 28–30.

*Бронский В.И., Толканец И.И., Ковлер М.А.* Этиопатогенез энцефалопатии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и динамика клинико-психофизиологических

показателей в процессе эндоназального электрофореза пикамилона // Соц. и клин. психиатрия. — 1999. — Т. 9, вып.1. — С. 18–21.

*Бурцев Е.М.* Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Журн. невропатол. и психиатр. — 1998. — № 1. — С. 45–48.

*Визило Т.Л., Шмидт В.П., Михайлов В.П., Крейнис В.М. и др.* Клинико-функциональные особенности разных стадий атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии // Неврологический журн. — 2001. — № 1. — С. 17–20.

*Гавришева И.А., Гаришева Н.А.* Атеросклероз (учебное пособие). Российская Военно-медицинская академия. — СПб.: ТОО НПЦ «Техноторф». — 1999. — 28 с.

*Губачев Ю.М., Макиенко В.В.* Заболевания сердечно-сосудистой системы. — СПб.: Библиотека семейного врача, книга 3, часть 2. — 2000. — 67 с.

*Гуськова А.К.* Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Основные итоги и нерешенные проблемы / А.К. Гуськова // Мед. радиац. и радиац. безопасность. — 2010. — Т. 55, № 3. — С. 17–28.

*Жаворонкова Л.А., Гогитидзе Н.В., Холодова Н.Б.* Особенности отдаленной реакции мозга человека на воздействие радиации: ЭЭГ и нейропсихологическое исследование) // Журн. высшей нервн. деятельности. — 1996. — Вып. 4. — С.699–711.

*Жаворонкова Л.А., Холодова Н.Б., Гогитидзе Н.В.* Динамическое клинико-электроэнцефалографическое и нейропсихологическое исследование состояния ЦНС ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Междунар. журн. радиац. медицины. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 194–199.

*Иванов В.К., Цыб А.Ф., Иванов С.И.* Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий. — М.: Галанис, 1999. — С. 60–240.

*Карлов В.А., Куликов Ю.А., Ильина Н.Л., Грабовская Н.В.* Дисциркуляторная энцефалопатия у больных артериальной гипертензией // Журн. невропатол. и психиатр., 1997. — № 5. — С. 15–17.

*Ковтун А.В.* Роль некоторых патогенетических аспектов в механизмах формирования и прогрессирования хронической цереброваскулярной недостаточности у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: Дис. ... канд. мед. наук. — Р-н/Д. — 1998. — 240 с.

*Краснов В.Н., Юркин М.М., Войцех В.Ф. и др.* Психические расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Соц. и клин. психиатрия. — 1993. — Т. 3, вып. 1. — С. 5–20.

*Легеза В.И., Антушевич А.Е., Абдуль Ю.А., Астров В.В.* Малые дозы облучения и психоэмоциональный стресс // Воен.-мед. журн. — 1996. — № 6. — С. 62–64.

*Лелюк В.Г.* Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. — 2-е изд. доп. и перераб. — М.: Реальное время, 2003. — 336 с.

*Лелюк В.Г.* Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // Этюды современной ультразвуковой диагностики. — Киев : Укрмед, 2001. — Вып. 2. — 180 с.

*Максудов Г.А.* Сосудистые заболевания нервной системы / Под ред. Е.В. Шмидта. — М. — 1975. — С. 501–512.

*Мартьянов Ю.С., Гирич Т.И., Кунцевич Г.И. и др.* Диагностика, лечение и профилактика ранних стадий недостаточности мозгового кровообращения // Журн. невропатол. и психиатр. — 1998. — № 8. — С. 14–18.

*Нягу А.И., Логановский К.Н.* Изменения в нервной системе при хроническом воздействии ионизирующего излучения // Журн. невропатол. и психиатр. — 1997. — № 2. — С.62–69.

*Нягу А.И., Нощенко А.Г., Логановский К.Н.* Отдаленные последствия психогенного и радиационного факторов аварии на Чернобыльской АЭС на функциональное состояние головного мозга человека // Журн. невропатол. и психиатр. — 1992. — № 4. — С.72–77.

*Суворов И. М., Ржеусская Г. В., Посохин В. В.* Цереброваскулярная патология. Патогенез отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / под ред. А. М. Никифорова. — М.: БИНОМ, 2002. — 141 с.

*Шантырь И. И., Астафьев О. М., Макарова Н. В. и др.* Инвалидность и смертность ликвидаторов аварии на ЧАЭС: Информ. письмо. — СПб., 2000. — 35 с.

*Шмидт Е. В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. — 1985. — № 9. — С. 1284–1288.

*Bills T. K., Smith I. R., Silver M. I.* Trombos, haemostas. — 1978. — № 2. — P. 219–223.

*Hachinski V. C., Potter P., Verskey H.* Arch. Neurol. — 1987. — Vol. 44. — P. 21–23.

*Eliasziv M.* The cases and risk of stroke in subjects with an asymptomatic internal carotid artery / M. Eliasziv, D. Inzitary, P. Gates // Cerebrovasc. Dis. — 2000. — Vol. 10, suppl. 2. — P. 59.

*Weiss M. I., Turitto V. T.* // Blood. — 1979. — Vol. 53, № 2. — P. 244–250.

### **2.3. ОБМОРОКИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

Острая кратковременная потеря сознания, или обморок, — это состояние, с которым периодически сталкивается каждый практикующий врач. Хотя бы раз в жизни обморок случался с каждым человеком. Среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС синкопальные синдромы встречаются значительно чаще, чем в общей популяции (Александрин С. С., 2008).

Обморок — это кратковременный преходящий синдром, встречающийся при многих болезнях. Пациент с синкопальным синдромом во время обследования обычно не предъявляет жалоб, а вероятность возникновения спонтанного обморока в стенах лечебного учреждения невелика. Таким образом, причинно-следственные отношения между диагностическими находками и обмороком у конкретного пациента часто всего лишь предположительны. Кроме того, практический врач не всегда отчетливо представляет себе основные направления диагностического поиска, что нередко ведет к неадекватному объему назначаемых исследований, а нередко к ошибкам в установлении причин обмороков.

В данной главе изложена классификация причин обмороков и «несинкопальных» состояний, на сегодняшний день не вполне совершенная и законченная, но вместе с тем общепринятая в медицинском мире. Большое значение придается клиническим аспектам в диагностике и дифференциальной диагностике состояний с потерей сознания. С этой целью приводятся собственные клинические наблюдения.

Очевидна необходимость стандартизации существующих алгоритмов диагностики и лечения, основанных на данных литературы и согласованном мнении экспертов. Есть надежда внести новые научные сведения в понимание структуры и патогенеза различных синкопальных состояний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Этой задаче посвящены результаты собственных исследований, приведенных в данной главе.

#### ***Определение и симптоматика***

Синкопальное состояние (обморок, синкопе) — это преходящая потеря сознания и постурального тонуса вследствие общей гипоперфузии мозга, характеризующаяся быстрым развитием, короткой продолжительностью и спонтанным окончанием.



Обморок может быть представлен широким спектром клинических проявлений. При некоторых формах синкопальных состояний существует продромальный период, при котором разнообразная симптоматика, например чувство легкости в голове, тошнота, потливость, общая слабость, учащение дыхания, визуальные эффекты, предупреждает о приближающемся обмороке. Классический вазовагальный обморок обязательно сопровождается бледностью, гипергидрозом и дурнотой. Утрата сознания часто происходит внезапно. Точная оценка продолжительности спонтанных обмороков доступна крайне редко. Типичный обморок длится очень недолго. Полная потеря сознания при рефлекторном обмороке продолжается не более 20 с. Однако обморок может длиться и дольше, даже до нескольких минут (Abi-Samra F. et al., 1988). В таких случаях дифференциальный диагноз между синкопальным состоянием и другими причинами потери сознания может быть сложным. После выхода из обморока обычно сразу же возобновляются адекватное поведение и ориентация. Ретроградная амнезия при этом может наблюдаться чаще, нежели считалось ранее, особенно у лиц пожилого возраста. Иногда постобморочный период проявляется общей слабостью (Bannister R. et al., 1999).

Клонические судороги могут возникать как результат эпилептического припадка, так и быть следствием глубокой церебральной гипоперфузии, а не повышенной локальной электрической активности коры мозга. Понятие «судорожный обморок» описывает это состояние.

#### ***Место синкопальных состояний в структуре краткосрочных бессознательных состояний (истинных или мнимых)***

Ситуации с преходящей потерей сознания делятся на травматические и нетравматические. Сотрясение мозга часто вызывает потерю сознания, и поскольку наличие травмы обычно очевидно, вероятность диагностической ошибки в данном случае невелика.

Преходящие потери сознания нетравматического генеза подразделяются на синкопальные состояния (обмороки), эпилептические припадки, психогенные псевдообмороки и особые ситуации различного генеза (катаплексия, аффективная адинамия, избыточная дневная сонливость).

Некоторые состояния могут напоминать обморок. В одном случае действительно наступает потеря сознания, однако ее механизм не связан с общей гипоперфузией мозга. К таким состояниям относятся эпилепсия, интоксикации, ряд метаболических нарушений, включая гипоксию, гипогликемию, гипервентиляцию с гипокапнией, и транзиторная ишемическая атака (ТИА) вертебробазиллярного генеза. При других состояниях сознание полностью не утрачивается, как при катаплексии, синкопальном вертеброгенном синдроме, падениях, психогенных псевдообмороках или ТИА каротидного генеза. Обычно в таких случаях дифференциальный диагноз не представляет сложности, хотя иногда может затрудняться недостаточно подробным анамнезом, нетипичной симптоматикой или, собственно, сложностью в определении обморока. Дифференциальный диагноз важен для клинициста, сталкивающегося с внезапной потерей сознания (истинной или ложной), вследствие причин, не ассоциированных с глобальной мозговой гипоперфузией, таких как судороги и/или конверсионная реакция.

### ***Классификация и патофизиология синкопальных состояний***

Ниже приведена патофизиологическая классификация основных причин обмороков, разделяющая их на большие группы состояний с общими клиническими проявлениями, ассоциированные с различными рисками (табл. 2.35). Патофизиологический подход концентрируется на снижении системного артериального давления (АД), что связано с уменьшением общего мозгового кровотока, как непосредственной причины развития синкопального состояния. Внезапное прекращение мозгового кровотока на 6–8 с уже способно привести к полной потере сознания. Падение систолического АД до 60 мм рт. ст. и ниже также ведет к обмороку (Brignole M. et al., 2004). Системное АД определяется сердечным выбросом (СВ) и общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС), и быстрое снижение как АД, так и ОПСС может вызвать обморок.

Низкое или неадекватное ОПСС может быть следствием аномальной рефлекторной активности, которая вызывает вазодилатацию и брадикардию, и проявляется вазодепрессорным, кардиоингибиторным или смешанным рефлекторным обмороком. Другими причинами низкого или неадекватного ОПСС являются функциональные или структурные нарушения функции вегетативной нервной системы (ВНС) в виде лекарственно-индуцированной, первичной или вторичной вегетативной недостаточности (ВН). При ВН симпатические вазомоторные нервы не способны повысить ОПСС в ответ на переход в вертикальное положение. Гравитационная нагрузка в сочетании с вазомоторной недостаточностью приводит к венозному депонированию крови ниже диафрагмы, уменьшению венозного возврата и, следовательно, снижению СВ.

Существует три основные причины преходящего снижения СВ. Первая — это рефлекс, вызывающий брадикардию, известный как рефлекторный обморок кардиоингибиторного типа. Вторая причина — кардиоваскулярного генеза, вследствие аритмий и структурной патологии, включая эмболию сосудов малого круга кровообращения и легочную гипертензию. Третья причина заключается в неадекватном венозном возврате вследствие снижения объема циркулирующей крови (ОЦК) или венозного депонирования. Три итоговых механизма развития обмороков — рефлекторный, вследствие ортостатической гипотензии (ОГ) и кардиогенный лежат в основе патофизиологической концепции.

#### ***Рефлекторные синкопальные состояния (синкопальные состояния, обусловленные нервными влияниями)***

Под рефлекторными обмороками традиционно подразумевают гетерогенную группу состояний, при которых сердечно-сосудистые рефлексы, в норме призванные контролировать адекватное кровообращение, временно проявляются неадекватно в ответ на соответствующий триггер, приводя к вазодилатации и/или брадикардии и, следовательно, снижению АД и общей мозговой гипоперфузии (Albina G. et al., 2004).

Рефлекторные обмороки обычно классифицируются на основании наиболее существенных опосредующих типов эфферентных влияний, например симпатических или парасимпатических. Термин «вазодепрессорный тип» обычно используют, если

## Классификация причин синкопальных состояний (ESC, 2001, 2004)

**I. Рефлекторные (нейрогенные) обмороки:**

## 1) вазовагальные:

— следствие эмоционального стресса: страх, боль, вид крови, медицинских манипуляций или инструментария;

— ортостатическая нагрузка.

## 2) ситуационные:

— чихание, кашель;

— стимуляция ЖКТ: глотание, дефекация, висцеральная боль;

— реакция на мочеиспускание;

— после физической нагрузки;

— постпрандиальные (после приема пищи);

— прочие (смех, игра на духовых музыкальных инструментах, подъем тяжестей);

## 3) раздражение каротидного синуса;

## 4) невралгия тройничного или языкоглоточного нерва;

## 5) атипичные (неуточненный триггер или атипичные проявления)

**II. Обмороки вследствие ортостатической гипотензии:**

## 1) первичная вегетативная недостаточность:

— истинная вегетативная недостаточность, множественная системная атрофия, болезнь Паркинсона с вегетативной недостаточностью, деменция Леви;

## 2) вторичная вегетативная недостаточность:

— сахарный диабет, амилоидоз, уремия, травма спинного мозга;

3) ортостатическая гипотензия, спровоцированная химическими веществами/медикаментами:

— алкоголь, диуретики, вазодилататоры, фенотиазиды, антидепрессанты;

## 4) дефицит объема циркулирующей крови):

— кровотечение, диарея, рвота и пр.

**III. Кардиогенные обмороки:**

## 1) аритмогенные (первичная причина):

## а) брадикардия:

— дисфункция синусового узла, включая синдром тахи-бради;

— нарушения атриовентрикулярной проводимости;

— дисфункция имплантируемого водителя ритма;

## б) тахикардия:

— суправентрикулярная;

— желудочковая (идиопатическая, патология функции ионных каналов, вследствие структурной кардиальной патологии);

## в) лекарственно-индуцированные бради- и тахикардии;

## 2) структурная патология:

а) кардиальная: клапанные пороки сердца, острые коронарные синдромы, гипертрофическая кардиомиопатия, внутрисердечные объемные образования (миксома, опухоли и пр.), перикардит/тампонада, врожденные аномалии развития коронарных артерий, дисфункция протеза клапана и т. д.;

б) прочие: эмболии малого круга кровообращения, острое расслоение аневризмы аорты, легочная гипертензия

**IV. Цереброваскулярные обмороки**

1) атеросклероз позвоночных артерий в сочетании с шейным остеохондрозом (например, синдром «Сикстинской капеллы»);

2) синдромы подключично-позвоночного обкрадывания (стил-синдром);

3) патологическая извитость брахиоцефальных сосудов;

4) аномалии строения краниоцервикального перехода

преобладает гипотензия вследствие снижения вазоконстрикторного постурального тонуса. Кардиоингибиторным называют обморок вследствие преобладающей брадикардии или асистолии. В развитии обмороков смешанного типа играют роль оба механизма.

Рефлекторные обмороки также можно классифицировать на основании причин, их вызвавших (триггеров), т. е. на основании афферентной части. Следует признать, что эта классификация является упрощенной, поскольку в данной конкретной ситуации могут присутствовать несколько разных механизмов. Триггерные ситуации могут существенно варьировать у одного и того же или у разных субъектов. Сведения о разнообразных триггерах важны, так как их распознавание может быть ключевым моментом в диагностике обморока (Хирманов В.Н. и др., 2006):

- Вазовагальные синкопе (ВВС), также известные как обычный обморок, индуцируются эмоциональной или ортостатической нагрузкой. Обычно им предшествуют продромальные симптомы вегетативной гиперактивации (потливость, бледность, тошнота).

- Ситуационный обморок обычно связан с рефлекторным обмороком, ассоциированным с определенными обстоятельствами. Обморок после физической нагрузки может возникать у спортсменов молодого возраста в виде рефлекторного синкопе и у лиц среднего и пожилого возраста как раннее проявление ВН еще до развития типичной ОГ.

- Обмороки, связанные с гиперчувствительностью каротидного синуса, в их редкой спонтанной форме потенцируются механическим воздействием на синокаротидную область; диагноз устанавливается при положительной пробе с массажем каротидного синуса (Brignole M. et al., 2004).

- Термин «атипичные формы» используется для описания тех ситуаций, когда рефлекторный обморок развивается при неясных провоцирующих факторах или их отсутствии. Диагноз в таком случае в меньшей степени основывается на анамнезе, в большей — на исключении других причин синкопального состояния (отсутствие структурной кардиальной патологии) и на попытке воспроизвести подобные симптомы при тилт-тесте. Подобные неясные случаи могут сочетаться с обмороками известного происхождения у одних и тех же пациентов.

Классическая форма ВВС обычно развивается у лиц молодого возраста в виде изолированных эпизодов и четко отличается от других форм, однако часто может развиваться атипично — у лиц пожилого возраста, что нередко ассоциировано с сердечно-сосудистой или неврологической патологией, проявляющейся ортостатической или постпрандиальной гипотензией (Тюрина Т.В., 2005). В последнем случае рефлекторный обморок — проявление патологического процесса, в основном связанного с неспособностью ВНС активировать компенсаторный рефлекс. Следовательно, в этом случае рефлекторный обморок развивается на фоне существующей ВН (Tonkin A. et al., 1999).

### *Ортостатическая гипотензия и синдромы нарушения толерантности к переходу в вертикальное положение*

ОГ определяется как аномальное снижение АД при переходе в вертикальное положение. В отличие от рефлекторных обмороков при ВН возникает хроническое нарушение симпатической активации, т. е. дефицит вазоконстрикции.

С патофизиологической точки зрения рефлекторные обмороки и ВН имеют массу отличительных черт, однако их клинические проявления часто совпадают, иногда затрудняя дифференциальный диагноз. Нарушение толерантности к переходу в вертикальное положение относится к симптомам, возникающим в вертикальном положении вследствие нарушений кровообращения. Обморок — лишь один из симптомов. К другим симптомам относятся: 1) головокружение; 2) общая слабость, вялость, сонливость; 3) сердцебиение, потливость; 4) зрительные расстройства (включая «туман» перед глазами, увеличение яркости восприятия, резкое снижение полей зрения); 5) слуховые расстройства (ухудшение слуха, треск или звон в ушах); 6) боль в шее (затылочно-цервикальная и шейная зоны), боль в пояснице или кардиалгия (Барсуков А.В. и др., 2009).

- Классическая ОГ клинически определяется как снижение систолического АД  $> 20$  мм рт. ст. и диастолического АД  $> 10$  мм рт. ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение, описана у пациентов с «истинной» ВН, гиповолемией и другими формами ВН.

- Начальная ОГ (Mathias С. et al., 1997) характеризуется немедленным снижением АД после перехода в вертикальное положение  $> 40$  мм рт. ст. Далее АД спонтанно и быстро возвращается к нормальному уровню, т. е. период гипотензии и длительность симптоматики коротки ( $< 30$  с).

- Отсроченная (прогрессирующая) ОГ довольно часто встречается у пожилых пациентов. Причиной ее считают возрастные нарушения компенсаторных рефлексов и возрастное ремоделирование миокарда, определяющее чувствительность к снижению преднагрузки. Отсроченная ОГ характеризуется медленным прогрессирующим снижением систолического АД при переходе в вертикальное положение. Отсутствие брадикардии (вагусного) рефлекса позволяет дифференцировать отсроченную ОГ от рефлекторного обморока.

- Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ). Некоторые пациенты, в основном женщины молодого возраста, предъявляют жалобы на нарушение переносимости перехода в вертикальное положение с выраженным повышением ЧСС ( $> 30$  уд./мин или  $> 120$  уд./мин) и нестабильным АД, однако обморок при этом не развивается. СПОТ часто ассоциируют с синдромом хронической усталости. Патофизиология данного синдрома не ясна.

### ***Синкопальные состояния сердечно-сосудистого генеза. Аритмии***

Аритмии — наиболее частые причины кардиогенных обмороков. Они вызывают гемодинамические нарушения, ведущие к критическому снижению СВ и церебрального кровотока. Кроме того, важны такие факторы, как степень учащения или урежения ЧСС, тип аритмии (суправентрикулярная или желудочковая), миокардиальная функция ЛЖ, положение тела и адекватность сосудистых компенсаторных реакций. Последние включают в себя барорецепторные нервные рефлексы, а также рефлекторный ответ на ОГ, индуцированную аритмией (Kardos A. et al., 2001). Если аритмия является первичной причиной синкопального состояния, она нуждается в специфической терапии.

Синдром слабости синусового узла (СССУ) обусловлен повреждением синоатриального узла вследствие нарушения его автоматизма или нарушения синоатриальной

проводимости. В данной ситуации синкопальные состояния обусловлены длинными паузами в результате остановок синусового узла или синоатриальной блокады и недостаточности замещающих центров второго порядка. Подобные паузы чаще всего развиваются после внезапного прекращения пароксизма предсердной тахикардии (синдром тахи-брадикардии) (Кароор W. et al., 1996).

Как правило, наиболее тяжелые формы приобретенной атриовентрикулярной (АВ) блокады (типа Мобитц II, блокады «высокой градации» и полная АВ-блокада) связаны с развитием синкопальных состояний. В этих случаях сердечный ритм начинает зависеть от замещающих, часто ненадежных водителей ритма третьего порядка.

Синкопальное состояние развивается из-за длительного интервала до начала работы водителя ритма третьего порядка. Кроме того, заместительный ритм водителей третьего порядка типично слишком медленный (25–40 уд./мин). Брадикардия также удлиняет реполяризацию и предрасполагает к развитию полиморфной желудочковой тахикардии, особенно типа пируэта (*torsade de pointes*).

Синкопе могут сопровождать приступы пароксизмальной тахикардии (Brembilla-Pegrot V. et al., 2001). Как правило, сознание восстанавливается еще до купирования тахикардии.

Бради- или тахикардия может быть вызвана приемом некоторых препаратов. Многие антиаритмические средства могут стать причиной развития брадикардии ввиду их специфического воздействия на функцию синусового узла и АВ-проведение. Синкопальные состояния обычно возникают на фоне тахикардии типа пируэта, особенно у женщин. Их развитие обусловлено приемом препаратов, удлиняющих интервал *QT*. В связи с этим синкопе часто встречается среди лиц с синдромом удлиненного интервала *QT*. Препараты, удлиняющие интервал *QT*, представлены различными средствами, в частности: с антиаритмическим и психотропным действием, с антимикробными свойствами, вазодилататорами, неседативными антигистаминными агентами и т. д.

Кроме аритмий в классификации синкопальных состояний перечислены кардиоваскулярные заболевания, которые наиболее часто приводят к развитию синкопе. Обморок может развиваться при состояниях, которые сопровождаются фиксированной или динамической обструкцией путей оттока из левого желудочка. Однако в некоторых случаях синкопе обусловлено не только снижением сердечного выброса, но и ортостатической гипотензией. Например, при стенозе аортального клапана синкопе развивается вследствие как сниженного сердечного выброса, так и рефлекторной вазодилатации и/или первичной аритмии. Таким образом, существует множество механизмов развития синкопальных состояний, в том числе комбинированных.

### *Эпидемиология*

В результате эпидемиологических исследований можно выделить несколько положений относительно причин синкопальных состояний (Day S. et al., 1982):

1. Рефлекторное синкопе — наиболее распространенное явление, особенно у молодых лиц.
2. Вторым по распространенности является обморок, связанный с кардиоваскулярным заболеванием.

3. Ортостатическая гипотензия редко является причиной синкопе среди лиц моложе 40 лет в отличие от пожилых пациентов.

4. Состояния, ошибочно диагностированные как синкопальные при первичном осмотре, наиболее часто встречаются при неотложных состояниях.

5. Высока распространенность синкопе, причина которых остается неясной.

### *Прогноз*

Наиболее значимым прогностическим маркером смертности у пациентов с синкопальными синдромами является наличие структурной патологии сердца или первичной электрической нестабильности миокарда (Кароор W. et al., 1983). Так, смертность на протяжении года у пациентов с кардиальными синкопами составляет от 18 до 33% по сравнению с 6%-й смертностью у пациентов с обмороками неясной этиологии или с 0–12%-й смертностью у пациентов с обмороками некардиальной природы. Так, например, в группе пациентов, страдающих застойной сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса и синкопальными состояниями, риск внезапной смерти в течение года составил 45%, в то время как в контрольной группе пациентов с СН, но без обмороков риск был 12%.

С другой стороны, можно выделить следующих пациентов с благоприятным прогнозом (Martin T. et al., 1997):

- Молодые здоровые люди без заболеваний сердца и с нормальной ЭКГ; у них диагностируется нейрогенный обморок или обморок неясной этиологии.

- Больные с ортостатической гипотензией. Смертность пациентов с ортостатической гипотензией зависит от причин этого расстройства. В ряде случаев (например, при гиповолемии, побочных эффектах лекарственных препаратов) причины носят временный характер, устранимы в результате лечения и не имеют отдаленных последствий.

- Пациенты с нейрогенными рефлекторными синдромами.

- Больные с обмороками неясной этиологии (смертность в течение первого года наблюдения — 5%).

### *Характеристика группы пациентов с синкопальными синдромами*

Обследованная группа состояла из 30 мужчин в возрасте от 44 до 78 (средний возраст —  $59 \pm 8$ ) лет, страдающих различными синкопальными синдромами, прошедшими плановое обследование и лечение на отделении кардиологии отдела сердечно-сосудистой патологии ВЦЭРМ. Все они являлись участниками ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в период с 1986 по 1988 г., со сроком пребывания в зоне поражения от нескольких недель до нескольких месяцев, с выполнением широкого спектра функциональных обязанностей — от непосредственного возведения защитного саркофага до оценки степени поражения окружающей среды. 14 обследованных пациентов имеют инвалидность II-III группы, связанной с воздействием радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС. У всех наблюдаемых синкопальный синдром развился в разные сроки (от нескольких месяцев до нескольких лет) после возвращения из зоны поражения.

Нозологическую характеристику группы представляла следующая патология. Все пациенты, за исключением одного, страдали гипертонической болезнью (ГБ),



причем II стадия ГБ была у 14, III стадия — у 15 обследуемых. Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) был установлен у половины пациентов: одиннадцать из них страдали стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса, четверо перенесли инфаркт миокарда в различные сроки (в среднем более 5 лет назад). Одна треть обследованных больных страдала хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у шестерых из них была I стадия, у четверых — II стадия ХСН. У 16 пациентов группы наблюдалась различная патология желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит и хронический панкреатит. 8 обследуемых страдали хронической патологией органов дыхания. Сахарный диабет встречался в диагнозе восьмерых больных.

Пациенты обследуемой группы проживают в Санкт-Петербурге (18 человек), Великом Новгороде (3 человека) и населенных пунктах Ленинградской области (9 человек) в отдельных квартирах и собственных домах; все оценивают условия проживания как хорошие. 16 человек имеют высшее образование, остальные — среднее и средне-специальное образование, причем большая часть обследуемых с высшим образованием имеют работу в настоящее время (10 человек). На момент обследования среди группы пациентов с обмороками 17 человек активно курят (не менее 1 пачки в сутки), все пациенты умеренно употребляют алкоголь (не менее 50 мл в сутки). По поводу основной патологии 17 пациентов постоянно получают  $\beta$ -адреноблокаторы, 19 — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

#### *Особенности сбора анамнеза у пациентов с синкопальными синдромами*

Программа обследования включала в себя тщательный сбор анамнеза, помимо традиционных пунктов уточняющий сведения о клинических особенностях, обстоятельствах возникновения, течения и последствиях обморочных эпизодов с применением специального «синкопального опросника» Торстена Швальма (табл. 2.36 (Schwalm T., 2006).

Последовательный анализ ответов представленной анкеты помог нам сориентироваться в направлении поиска этиологии каждого случая. Так, 1–4-й вопросы помогают дифференцировать обморок от несинкопальных состояний, 5–7-й вопросы уточняют вазовагальную природу обморока, 8–12-й — посвящены обморокам, ассоциированным со структурной кардиопульмональной патологией (например, помогают заподозрить пороки сердца, легочную гипертензию, тромбоэмболию легочной артерии, гипертрофическую кардиомиопатию, бради- и тахиаритмии).

Следующие вопросы наводят на мысль о: 13-й — ситуационном обмороке, 14-й — ортостатическом обмороке, 15-й — тромбозе или миксоте предсердия, 16-й — гиперчувствительности каротидного синуса, 17-й — лекарственном обмороке, 18–20-й — эпилепсии, 21-й — синдроме подключичного обкрадывания, 22–23-й — психических расстройствах, 24–25-й — транзиторной ишемической атаке в вертебробазилярном бассейне, 26-й — невралгии тройничного или языкоглоточного нервов, 27-й — постпрандиальной гипотензии, 28-й — мигрени.

#### *Психологическое обследование*

Комплекс психодиагностических методов включал краткую форму опросника качества жизни (КЖ) Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), отражающего такие составляющие, как физическое функционирование, ролевое физическое

## Опросник Торстена Швальма (2006)

	ДА	НЕТ
1. Были ли у Вас когда-либо потери сознания?		
2. Если да, то сколько времени длился бессознательный период (с)?		
3. Сопровождалось ли это резкой мышечной слабостью вплоть до «оседания» на пол?		
4. Были ли у Вас травмы вследствие падения, требующие обращения за медицинской помощью?		
Если да, то какие повреждения?		
5. Испытывали ли Вы внезапный испуг, резкую боль, неприятный запах или громкий звук перед тем как утратить сознание?		
6. Теряли ли Вы сознание после пребывания в положении стоя более 5 минут?		
7. Случалось ли Вам терять сознание после значимой физической нагрузки и страдаете ли Вы заболеваниями сердца?		
8. Случалось ли Вам терять сознание во время значимой физической нагрузкой и страдаете ли Вы каким-либо заболеванием сердечно-сосудистой системы?		
9. Есть ли среди Ваших родственников случаи внезапной смерти, связанной с кардиальной причиной, или смерти от неизвестной причины?		
10. Была ли у Вас потеря сознания внезапной, без предшествующих клинических симптомов, есть ли у Вас заболевания сердца и имплантирован ли Вам электрокардиостимулятор?		
11. Испытываете ли Вы перебои или чувство нерегулярного сердцебиения перед обмороком?		
12. Испытываете ли Вы затруднения при дыхании или боли в грудной клетке перед обмороком?		
13. Теряли ли Вы сознание сразу после мочеиспускания, кашля, глотания или после опорожнения кишечника?		
14. Возникал ли у Вас обморок через несколько секунд после вставания из положения лежа?		
15. Бывают ли у Вас потери сознания в положении лежа, в положении сидя или при повороте в постели?		
16. Случалась ли у Вас потеря сознания после резкого поворота головы или после надавливания на шею вследствие бритья, ношения тугих воротничков или ношения груза на плечах (рюкзака)?		
17. Если Вы принимаете медикаментозную терапию, не была ли недавно изменена доза препарата?		
18. Сопровождалась ли потеря сознания прикусыванием языка, посинением лица или судорогами?		
19. Был ли период плохого самочувствия более чем 5 минут после обретения сознания?		
20. Чувствовали ли Вы необычный запах или вкус перед потерей сознания?		
21. Теряли ли Вы сознание при работе одной или двумя руками?		
22. Теряли ли Вы сознание в давке или многолюдном месте?		
23. Испытываете ли Вы предобморочные симптомы чаще одного раза в месяц и было ли обследование по этому поводу успешным?		
24. Было ли головокружение главным симптомом перед обмороком?		
25. Сопровождался ли обморок расстройствами речи или двоением в глазах?		
26. Была ли потеря сознания связана с интенсивной болью в области лица?		
27. Случался ли обморок в течение часа после еды?		
28. Была ли потеря сознания связана с сильными головными болями?		

функционирование, боль, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье; клинический опросник «Модуль», направленный на определение нервно-психической устойчивости, самооценочный опросник «The Coping Strategy Indicator» («CSI») Д. Амирхана, определяющий выраженность копинг-стратегий в структуре совладающего поведения; шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера—Ю.Л. Ханина и шкалу депрессии А. Бека.

### ***Физикальное обследование***

Программа физикального обследования больного помимо стандартных врачебных приемов обследования включала в себя обязательное измерение артериального давления в положении лежа и стоя (проба с активным ортостазом), аускультативную оценку экстракардиальных шумов, определение повышенной чувствительности в точках выхода тройничного нерва.

### ***Лабораторная диагностика***

Лабораторная диагностика была представлена клиническим минимумом (клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов и общий анализ мочи), биохимическими параметрами (глюкоза, липидный спектр, активность трансаминаз, общий билирубин, креатинин, альбумин, мочевая кислота и электролиты (калий, натрий, хлориды, общий кальций) и иммунохимическими исследованиями (тиреотропный гормон, свободный тироксин, общий тестостерон, альдостерон, адренкортикотропный гормон, кортизол и С-пептид)

### ***Инструментальная диагностика***

Пациенты с синкопальным синдромом были подвергнуты следующим инструментальным исследованиям: электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии, дуплексному сканированию брахиоцефальных артерий, комбинированному суточному мониторингованию ЭКГ и АД, тредмил-тесту, электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием артерий и вен, МРТ-ангиографии артерий шеи, тилт-тесту и пробе с массажем каротидных синусов.

### ***Электрокардиография***

Следующие изменения на ЭКГ (табл. 2.37) позволили нам заподозрить аритмическую природу обморока:

### ***Комбинированное суточное мониторирование ЭКГ и АД***

Для диагностики интермиттирующей бради- и тахикардии использовался аппаратно-программный носимый комплекс с цифровой записью одно- трехсуточного мониторирования ЭКГ и АД по Холтеру «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт», Россия).

Золотым стандартом для диагностики аритмического обморока являлось установление четкой взаимосвязи между симптомами и документированной аритми-

## Изменения ЭКГ, позволяющие предположить аритмический обморок

- Бифасцикулярный блок (блокада левой ножки пучка Гиса либо блокада правой ножки пучка Гиса в комбинации с передневерхним или задненижним полублоком)
- Другие нарушения внутрижелудочкового проведения (продолжительность QRS  $\geq 0.12$  с)
- Атриоventрикулярная блокада второй степени типа Mobitz I
- Бессимптомная синусовая брадикардия (<50 в 1 мин) или синоатриальная блокада
- Синдром предвозбуждения желудочков
- Синдром удлинненного QT
- Блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с элевацией сегмента ST в отведениях V1–V3 (синдром Brugada)
- Отрицательные зубцы T в правых грудных отведениях, «эпсилон-волны» и поздние потенциалы желудочков, указывающие на аритмогенную дисплазию правого желудочка
- Q-зубцы, предполагающие наличие инфаркта миокарда

ей (Kenny R. et al., 2000). В качестве дополнительного диагностического критерия принимали во внимание выявленную бессимптомную брадиаритмию с эпизодами асистолии более 3 с, наджелудочковую тахикардию (более 160 уд./мин) или желудочковую тахикардию. Отсутствие зарегистрированной аритмии во время синкопе позволяло исключить ее как причину обморока, однако не являлось специфическим диагностическим показателем.

ЭКГ-мониторинг, как правило, показан в случаях, когда существует высокая вероятность аритмической этиологии обморока. Однако известно, что аритмия (как правило, асистолия) во время синкопе встречается практически у 50% лиц старше 40 лет с повторными эпизодами синкопе, без достоверного структурного поражения сердца, с нормальной картиной ЭКГ.

**Тилт-тест**

Ортостатическую пробу с поворотным столом или тилт-тест (tilt table testing) мы использовали как простой неинвазивный тест, общепризнанный медицинской общественностью для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (Benditt D. et al., 1991).

Тилт-тест позволяет воспроизвести нейроопосредованный патологический рефлекс, который может быть спровоцирован депонированием крови и уменьшением венозного возврата вследствие ортостатической нагрузки и неподвижности пациента. Недостаточность сосудосуживающей стимуляции в результате торможения симпатических импульсов и гиперактивности вагуса ведет к гипотензии и обычно сопутствующему урежению ритма сердца.

Как правило, тилт-тесту соответствует клиническая ситуация, когда развивается рефлекторное синкопе в связи с длительным пребыванием в положении стоя. Однако данный тест может быть положительным также у пациентов с другими формами рефлекторного обморока и с синдромом слабости синусового узла.

Выбранный нами классический «вестминстерский» протокол тилт-теста предполагает мониторинг показателей гемодинамики и кардиосигнала в исходном

горизонтальном положении больного (в течение 10 мин) и с последующим наблюдением за пациентом в положении ортостаза (60°, 45 мин). Тест прекращался с появлением значимых гемодинамических реакций (снижение АД, урежение ЧСС, появление пауз в работе сердца), повлекших за собой синкопальную симптоматику, провокация которой и расценивалась как положительный исход исследования (табл. 2.38). Тест проводился в утренние часы, в спокойной обстановке изолированного кабинета, через 2 ч после легкого завтрака и подробного объяснения пациенту процедуры и необходимости исследования.

Таблица 2.38

**Классификация положительных ответов при тилт-тесте (Sutton R., 1992)**

- **Тип 1. Смешанный.** Во время обморока частота сердечных сокращений урежается, однако желудочковый ритм составляет не менее 40 уд./мин либо урежается менее 40 уд./мин, но это длится не более 10 с с асистолией продолжительностью менее 3 с или без нее. Падение артериального давления опережает урежение частоты сердечных сокращений
- **Тип 2А. Кардиоингибция без асистолии.** Частота сердечных сокращений урежается до уровня менее 40 ударов в минуту, что длится более 10 с, однако не наблюдается асистолии продолжительностью более 3 с. Снижение артериального давления опережает урежение частоты сердечных сокращений
- **Тип 2В. Кардиоингибция с асистолией.** Асистолия длится более 3 с. Снижение артериального давления совпадает с урежением частоты сердечных сокращений или опережает его
- **Тип 3. Вазодепрессия.** Во время обморока частота сердечных сокращений не урежается более чем на 10% от исходной
- **Дополнение 1. Хронотропная недостаточность.** На протяжении тилт-теста отсутствует повышение частоты сердечных сокращений (т. е., учащение составляет менее 10% от исходной ЧСС)
- **Дополнение 2. Чрезмерное повышение частоты сердечных сокращений.** Частота сердечных сокращений повышается чрезмерно (то есть, более 130 уд./мин) как в начале ортостаза, так и на всем его протяжении перед обмороком

Мониторирование 12 отведений электрокардиограммы и измерение артериального давления по Короткову выполнялся с помощью носимого регистратора «Кардиотехника-04-8» (ЗАО «Инкарт», Россия).

Для оценки интракраниального кровотока использовался аппарат «Ангиодин-2К» («БИОСС» Россия), позволяющий доплерографическим способом мониторировать церебральное кровообращение с помощью двух импульсных датчиков с частотой 2 МГц. Система оснащена наголовным шлемом с внешними фиксаторами, позволяющими свободно изменять ориентированность ультразвукового луча по отношению к исследуемому сосуду. Для оценки кровотока и периферического сопротивления в средних мозговых артериях, лоцируемых на глубине 50–55 мм, использовалась линейная скорость кровотока (ЛСК) и пульсационный индекс Гольдинга (ПИ).

Итак, на протяжении всего исследования непрерывно оценивались АД, ЧСС, ЭКГ (12 отведений), ЛСК и ПИ, а также субъективные симптомы. Трижды на протяжении теста — на 10-й минуте исходного периода в положении лежа (I точка), на

первых минутах ортостаза (II точка) и на пике реакции при положительном ответе или на 20-й минуте при отрицательном ответе (III точка) — осуществлялись внутривенные заборы крови для определения следующих показателей: инсулина, BNP и NT-proBNP, норадреналина и дофамина.

Результаты тилт-теста могут указывать либо на рефлекторную гипотензию/брадикардию, либо на позднюю ОГ, ассоциированную с синкопальными или пресинкопальными состояниями. Характер ответа на вызванный рефлекс определяют в зависимости от доминирующего компонента — вазодепрессорного или кардиоингибиторного (соответственно кардиоингибиторный, вазодепрессорный ответ или смешанного типа) (Fitzpatrick A. et al., 1991). При этом отрицательный результат тилт-теста не является основанием для исключения диагноза рефлекторного синкопе. Потеря сознания при отсутствии гипотензии и/или брадикардии может рассматриваться как диагностический маркер психогенного псевдосинкопе.

Тилт-тест является безопасным методом диагностики. Неизвестно ни об одном случае смерти во время его проведения. Однако существуют данные о возможности развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с ИБС или синдромом слабости синусового узла. Несмотря на низкий риск осложнений и побочных явлений, наготове мы всегда имели реанимационную укладку и включенный дефибриллятор Cardioserv (General Electric, USA).

### *Результаты клинико-инструментального обследования*

Материал анализировался в соответствии с результатом тилт-теста — положительным или отрицательным. Первая группа («тилт-положительные» пациенты) насчитывала 6 пациентов, вторая («тилт-отрицательные») — 15 обследуемых, т. е. обморок при тилт-тесте удалось спровоцировать более чем у трети пациентов, подвергшихся исследованию. Не было достоверных различий в возрасте этих больных, а также в средних значениях всех биохимических показателей.

При анализе структуры патологии в обеих группах были установлены следующие особенности. Большинство (66,7%) «тилт-положительных» пациентов имели II стадию ГБ, в то время как «тилт-отрицательные» пациенты чаще имели III стадию ГБ. Выявлена отрицательная корреляция между результатом тилт-теста и стадией гипертонической болезни ( $r = -0.44$ ;  $P = 0,05$ ).

У большей части пациентов обеих групп (66,7 и 53,3% соответственно) не было ИБС в диагнозе, притом что ни один пациент с постинфарктным кардиосклерозом не оказался среди «тилт-положительных» пациентов. Среди пациентов с ХСН практически никто не попал в первую группу (положительный исход тилт-теста). Более того, в группе «тилт-положительных» пациентов не было больных с сахарным диабетом, заболеваниями органов дыхания и пищеварительной системы ( $r = -0,50$ ;  $P = 0,02$ ).

Таким образом, отсутствие в структуре патологии у «тилт-положительных» пациентов значимых болезней сердца, а также сопутствующих болезней (сахарного диабета, болезней ЖКТ и дыхательной системы), вероятнее всего, свидетельствует о рефлекторной природе обмороков, что и было воспроизведено с помощью пассивного ортостаза. Хотя известно, что, например, постинфарктный кардиосклероз или сахарный диабет могут способствовать возникновению патологических нейрогенных механизмов, а значит, увеличивать вероятность положительного исхода исследования.

Следует отметить, что частота обмороков оказалась выше в группе «тилт-отрицательных» пациентов. Это обстоятельство может поддерживать предположение о том, что среди «тилт-отрицательных» были пациенты с псевдообмороками, в том числе психиатрической природы.

Анализ клинических симптомов при специальном опросе выявил следующие особенности. Типичные проявления классического вазовагального обморока (тошнота, бледность, гипергидроз) не были присущи пациентам с положительным ответом тилт-теста. Можно ли это отнести за счет преобладания атипичных клинических форм среди рефлекторных обмороков в данной группе пациентов или за счет малого количества наблюдений — сказать трудно.

Кроме того, подавляющее большинство (83,3%) «тилт-положительных» пациентов по сравнению со II группой отмечало относительно хорошее самочувствие после спонтанного синкопального эпизода, что как раз является патогномичным при простом рефлекторном обмороке. Не было получено достоверных результатов относительно наличия травм в результате спонтанного падения из-за потери сознания среди пациентов обеих групп. Вместе с тем «тилт-положительные» пациенты с одинаковой частотой теряли сознание независимо от исходного положения тела — стоя, сидя, лежа. Более того, не было прослежено четкой зависимости потери сознания от специфической ситуации, предшествующей обмороку: изменение положения тела, физическая нагрузка, мочеиспускание, кашель и т. д.

Как ни странно, подверженные курению пациенты демонстрировали более высокую устойчивость в ортостазе, нежели некурящие. Пациенты, принимающие бета-блокаторы, чаще имели положительный результат тилт-теста, в то время как больные, принимающие ингибиторы АПФ, чаще входили в группу «тилт-отрицательных» пациентов ( $r = -0,45$ ;  $P = 0,04$ ). Известно, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента улучшают, а бета-адреноблокаторы могут ухудшать ортостатическую толерантность, таким образом, этот результат оказался ожидаемым.

Не было отличий между сравниваемыми группами в отношении результата пробы с физической нагрузкой на тредмиле — как «тилт-отрицательные» пациенты, так и «тилт-положительные» пациенты имели примерно одинаковую частоту появления актуальных ишемических изменений при физической нагрузке.

При сравнении изменений на ЭКГ в обеих группах выявлено, что различные «находки»: блокады и аритмии сердца — несколько чаще наблюдались у «тилт-отрицательных» пациентов, а значит, они чаще имели сопутствующую кардиальную патологию.

Дилатация камер сердца по данным эхокардиографии в одинаковой степени выявлялась в обеих группах больных, равно как и гидроцефалия по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием артерий и вен. Так же независимо от исхода тилт-теста признаки дисциркуляторной энцефалопатии были присущи большинству пациентов с обмороками. Напротив, признаки нарушения венозного оттока несколько чаще встречались у «тилт-отрицательных» пациентов. Все стенозы брахиоцефальных артерий и визуализированные в артериях атеросклеротические бляшки также были обнаружены у пациентов этой группы. Всего лишь в трети случаев в обеих группах были выявлены аномалии позвоночных артерий. Это может свидетельствовать о несущественном клиническом вкладе



обнаруженных патологических сосудистых изменений в развитии обмороков у данной когорты пациентов.

Как ни странно, среди «тилт-положительных» пациентов несколько реже по данным электроэнцефалографии выявлялась дисфункция стволовых структур.

Анализ данных холтеровского мониторинга продемонстрировал следующие особенности. У пациентов с положительным тилт-тестом отсутствовали паузы и значимые нарушения ритма сердца в суточных записях, они, в отличие от «тилт-отрицательных» пациентов, имели нормальную вариабельность сердечного ритма. В равной, но в незначительной степени в обеих группах больных были обнаружены ишемические изменения на ЭКГ.

### Результаты психологического обследования

Исследование качества жизни ликвидаторов проводилось с помощью методики «SF-36». В наибольшей степени (почти в три раза) оказалось снижено по сравнению с данными выборки «здоровых» мужчин значение шкалы ролевого физического функционирования (RP), отражая резкое повышение роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности (в выполнении профессиональных обязанностей, будничной деятельности). Значительно выраженной в ограничении жизнедеятельности обследуемых была и роль эмоциональных проблем (RE). Полученный показатель социального функционирования (SF) свидетельствует о существенном снижении социальной активности, сужении интересов. При этом ощущение энергичности, жизнеспособности (VT) страдали в меньшей степени. Показатели самооценки общего психического здоровья (MH) испытуемых приближены к таковым у здоровых лиц. Средние значения шкал КЖ графически показаны на рис. 2.11.

В среднем по группе определяется средний уровень реактивной (ситуационной) тревожности ( $41,97 \pm 1,63$  балла), позволяющий предположить ситуационно обусловленное (ситуация обследования) снижение самооценки и уверенности в себе, не резко выраженное ощущение психологического дискомфорта, беспокойства.

У 55% пациентов определяется высокий уровень личностной тревожности (тревожности как личностной особенности), 45% имеют умеренную тревожность, низ-

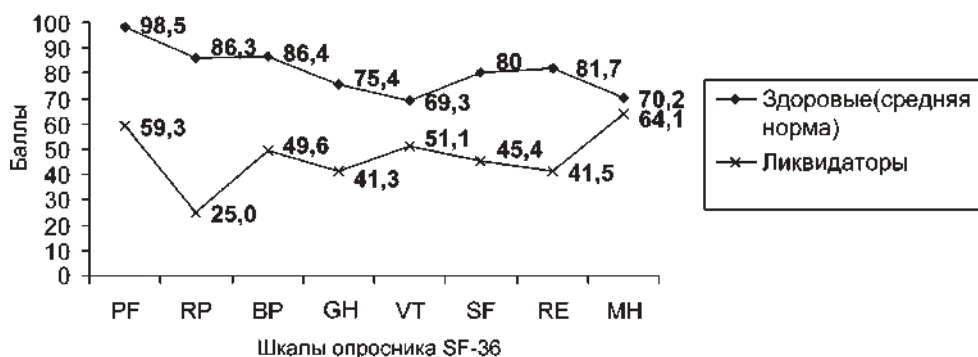


Рис. 2.11. Средние значения показателей качества жизни у пациентов с обмороками и здоровых мужчин

кий уровень тревожности не выявлен. В среднем по выборке определяется высокий уровень тревожности ( $46,41 \pm 1,30$  балла). Можно предположить склонность обследуемых к выраженным тревожным реакциям в социально значимых ситуациях, «угрожающих» их престижу, самооценке, самоуважению. В связи с высокой личностной тревожностью в структуре личности испытуемых возможны заострения психастенических, сенситивных, и астеноневротических черт. Возможно наличие повышенного самоконтроля и самокритичности, чрезмерной рефлексивности и эмоциональной чувствительности. Характерны неуверенность в себе, склонность к постоянным сомнениям. Возможна заниженная самооценка. Обследуемые крайне тревожно воспринимают изменения привычной обстановки и деятельности, для них характерна ориентация на избегание неудач, конфликтных ситуаций. Предпочтение отдается систематизированной, стереотипной деятельности с четким планом и предсказуемыми результатами. Понижена толерантность к стрессу.

Выраженная личностная тревожность у обследуемой категории больных, превращается в непосредственный фактор усугубления патологических нарушений, т. е. складывается жесткий стереотип реагирования на психоэмоциональную нагрузку, что не характерно для здоровых лиц.

По опроснику А. Бека в среднем по группе обследуемых депрессивной симптоматики не определяется ( $8,86 \pm 1,18$  балла). При этом у 18 испытуемых (62%) не выявлено симптомов депрессивного круга, у 9 человек (31%) определяется умеренный уровень выраженности депрессивных тенденций, у 2 ликвидаторов (7%) определяется критический (субдепрессивный) уровень, свидетельствующий о некотором снижении фона настроения, сужении круга интересов и способности получать удовольствие, затруднениях в сфере социальной активности.

В результате исследования отношения к болезни у участников ликвидации последствий аварии с синкопальными состояниями по методике ЛОБИ установлены ведущие типы отношения к болезни — неврастенический (Н) и паранойяльный (П). Данные типы отношения к болезни представлены в выборке в равной степени и составляют по 27,6%.

Ликвидаторам с неврастеническим типом отношения к болезни свойственны поведение по типу «раздражительной слабости», вспышки раздражения, особенно при болях, при неприятных ощущениях; непереносимость болевых ощущений, нетерпеливость; капризность, требовательность, в последующем — раскаяние за беспокойство и несдержанность; поиск заботы, ласки, участия, успокоения. Данный тип реагирования является наиболее распространенным и неспецифическим ответом организма и личности на заболевание.

У пациентов с паранойяльным типом отношения к болезни в психологическом паттерне определяются крайняя подозрительность к назначаемым лекарствам и процедурам. Такие больные часто предъявляют неоправданные обвинения и требования, зачастую они уверены, что болезнь — результат чьего-то умысла.

При перечисленных типах отношения к недугу у больных определяется так называемая гипернозогнозия, т. е. данная категория пациентов переоценивает тяжесть и опасность имеющихся расстройств, проявляет неверие в выздоровление. Выявленные типы реагирования на болезнь характеризуются дисгармоничностью, снижением психической адаптации в связи с заболеванием.

С помощью опросника Амирхана определена выраженность копинг-стратегий в структуре совладающего поведения ликвидаторов. В среднем по выборке выявлен очень низкий уровень ( $9,92 \pm 1,12$  балла) пассивной поведенческой стратегии «избегание проблем» (ИП), низкий уровень ( $15,23 \pm 0,57$  балла) «поиска социальной поддержки» (СП) и верхняя граница низкого уровня ( $20,65 \pm 0,76$  балла) копинг-стратегии «разрешение проблемы» (РП). При общем низком уровне, наибольшей выраженностью обладает стратегия «разрешение проблем», при которой человек старается использовать все имеющиеся у него личностные ресурсы для поиска возможных способов эффективного разрешения проблемы.

В процессе исследования с помощью патофизиологического опросника «Модуль» полученное среднее значение интегрального показателя психического здоровья ( $3,18 \pm 0,18$ ) по выборке соответствует снижению нервно-психической устойчивости. При этом установлено, что 55,6% ликвидаторов имеют значительно сниженный уровень нервно-психической устойчивости, что позволяет предположить риск развития дезадаптивных нарушений и предполагает необходимость дополнительного индивидуально-психологического обследования и последующей психологической коррекции. У 7,4% обследованных обнаружена удовлетворительная нервно-психическая устойчивость, при которой индивидуально-характерологические особенности достигают уровня акцентуаций, возможно формирование вектора дезадаптационных нарушений, что также требует повышенного внимания к их психоэмоциональному состоянию. Хороший уровень нервно-психической устойчивости выявлен у 37% обследованных ликвидаторов, что обуславливает адаптационные возможности испытуемых и позволяет прогнозировать у них минимальный риск нарушений. В среднем по группе низкий показатель по шкале лжи, что свидетельствует о высокой достоверности результатов обследования. Снижение нервно-психической устойчивости испытуемых по методике «Модуль» обусловлено в основном повышенными значениями анамнестической шкалы (АБ) и шкалы невротических и соматоформных расстройств (М2). Полученные показатели по анамнестическому блоку методики свидетельствуют о значительном влиянии психотравмирующих событий в анамнезе на общий уровень психического здоровья испытуемых. Наиболее распространенными расстройствами, симптомы которых выявляются шкалой М2, являются невротические, психосоматические и соматоформные; наиболее часто встречаемым синдромом является астенический.

#### *Результаты динамики клинических, гемодинамических и лабораторных параметров в ходе тилт-теста*

Как уже упоминалось, обследуемые пациенты в зависимости от результата тилт-теста были разделены на две группы. Были обнаружены отличия в клинических, гемодинамических и лабораторных параметрах в обеих группах.

Шестеро пациентов с положительным тестом в соответствии с классификацией R. Sutton (1992) распределились следующим образом: у одного был ПВ тип реакции — кардиоингибция с асистолией более 3 с, у одного ПА тип — кардиоингибция без асистолии, четверо — вазодепрессорный тип (III тип) гемодинамических реакций.

В случае отрицательного теста (15 человек) были выявлены следующие гемодинамические феномены: у двух пациентов наблюдалась бессимптомная ортостатическая гипотензия, у трех больных — хронотропная недостаточность и еще у трех — синдром постуральной ортостатической тахикардии.

### Клинический случай 1

**Анамнез заболевания.** Пациент Л., 54 лет на протяжении 3 лет дважды терял сознание. Причин, провоцирующих обморок, выделить не удалось. Предобморочный период описывает неотчетливо. Бессознательное состояние продолжается 3–4 мин, при этом отмечают бледность кожных покровов, периоды диспноэ. После восстановления сознания — быстрая нормализация самочувствия.

Вместе с тем больной отмечает приступы учащенного неритмичного сердцебиения до 3 раз в месяц, провоцирующими факторами являются эмоциональные переживания, поднятие рук, наклоны вперед, физическая нагрузка; сопровождаются общим ухудшением самочувствия, дискомфортом в грудной клетке, потливостью. Приступы длятся до 30 мин, купируются самостоятельно или на фоне приема верапамила внутрь, внутривенно. Вагусные пробы для купирования приступов не эффективны. Нарушение ритма с 1996 г. Постоянно принимает верапамил 80 мг 2 раза в день, кардиомагнил.

В 2008 г. после 2 потерь сознания прошел обследование: ЭЭГ — очаг патологической активности в задневисочной-теменно-затылочной области левой гемисферы в покое и при пробе с гипервентиляцией. МРТ не выявило очаговых изменений, отмечались признаки начальных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии.

**Предполагаемый диагноз:** аритмогенный обморок, дифференциальная диагностика с эпилепсией.

**План обследования:** ЭКГ, ЭхоКГ, длительное холтеровское мониторирование, стресс-тест, ЭЭГ. При интактных результатах — тилт-тест.

**Данные обследования:** проба с активном ортостазом отрицательная. ЭКГ без патологических изменений. При холтеровском мониторировании ЭКГ зафиксирован эпизод появления групповых мономорфных желудочковых экстрасистол, пароксизм неустойчивой предсердной тахикардии с ЧСС 110 уд./мин. При проведении электроэнцефалографии обнаружены признаки снижения порога судорожной готовности.

**Тилт-тест:** *исходно:* нормотензия, нормосистолия, ЭКГ — без особенностей, одиночные и групповые желудочковые мономорфные экстрасистолы, самочувствие нормальное.

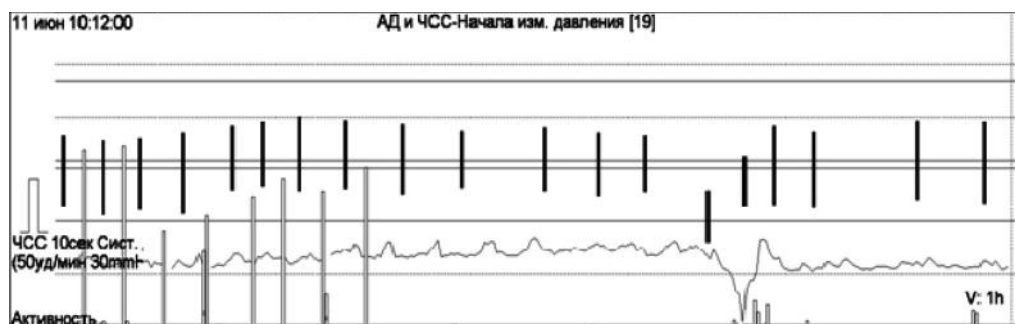


*В ортостазе:* в течение 20 мин пребывания в вертикальном положении самочувствие и показатели ЭКГ и АД — без изменений. На 21-й мин — резкое ухудшение самочувствия на фоне «падения» АД и брадиаритмия ( синусовая брадикардия, выскальзывающий узловый ритм с ЧСС 30 в 1 мин, переходящий в асистолию 13,669 мс). Ишемических изменений не наблюдалось.

*Причина прекращения теста:* острая артериальная гипотензия, нарушения ритма, асистолия. Период ортостаза составил 21 мин.



*Восстановительный период:* восстановление синусового ритма, нормализация гемодинамики. Постепенное улучшение самочувствия. Через 15 минут — болей в грудной клетке, головных болей, головокружения, очаговой симптоматики нет. ЭКГ без особенностей.



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** тест положительный, кардиоингибция с асистолией (тип 2В по R. Sutton, 1992).

**Комментарии.** Особенность случая состоит в том, что результаты тилт-теста изменили представление об окончательном диагнозе. В основе синкопального синдрома лежит не аритмогенный механизм, а мощный вазовагальный рефлекс. Это кардинально изменило тактику лечения: с учетом клинических особенностей обморока (асистолия более 13 с) пациенту показана имплантацию постоянного кардиостимулятора.

## Клинический случай 2

**Анамнез заболевания.** Пациент О., 58 лет, поступил с жалобами на выраженное головокружение при поворотах головы, шаткость походки, эпизоды «тумана в глазах» и резкой слабости. Полной потери сознания ранее не отмечал, однако полгода назад при попытке резко встать с кровати упал на пол. За медицинской помощью не обращался. С тех пор появилась неуверенность при изменении положения тела, для успешного вставания требуется опора. Известно, что пациент в течение 20 лет страдает артериальной гипертензией, 5 лет назад перенес инсульт в левой гемисфере. На момент поступления никакой лекарственной терапии не принимал.

**Предполагаемый диагноз:** кохлеовестибулярный синдром? Вертебробазилярная недостаточность? Ортостатическая гипотензия?

**План обследования:** ЭКГ, МРТ головного мозга, артерий шеи, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, энцефалография, консультация невролога, тилт-тест.

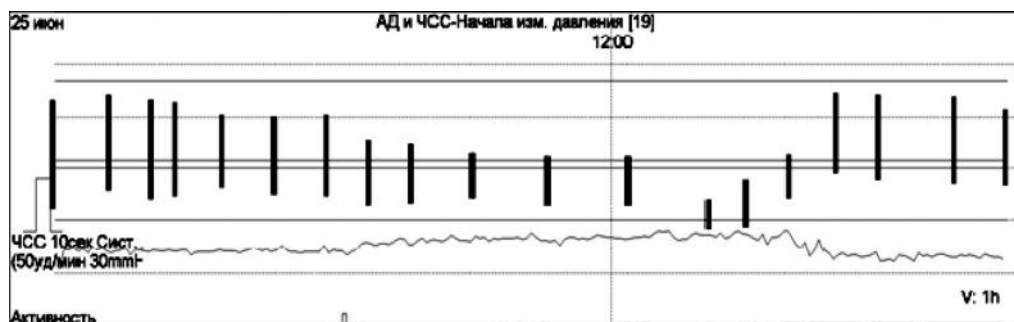
**Данные обследования:** электроэнцефалография не выявила очаговой, пароксизмальной, специфической эпилептиформной активности; обнаружена дисфункция стволовых структур. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий — признаки выраженного атеросклеротического поражения стенок артерий на всем протяжении, осложненного образованием бляшки справа; данных за гемодинамически значимые стенозы и окклюзии не получено. По результатам МРТ обнаружены кистозно-глиозные изменения в теменной доле левой гемисферы (исход ОНМК), признаки дисциркуляторной энцефалопатии и заместительной гидроцефалии по смешанному типу. МР-данных за стенозирующий или окклюдующий процессы артерий головного мозга, а также сосудистые мальформации и аневризмы не получено; МР-картина гипоплазии левой позвоночной артерии. Заключение невролога: дисциркуляторная энцефалопатия II–III стадии смешанного генеза с рассеянной органической симптоматикой. Состояние после перенесенного ОНМК в бассейне левой среднемозговой артерии. Остеохондроз шейно-грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника с мышечно-тоническим синдромом.

**Тилт-тест:** *исходно:* нормотензия, нормосистолия ЭКГ — без особенностей, одиночная желудочковая экстрасистолия, жалоб не предъявляет.



*В ортостазе:* проградентное снижение артериального давления сразу после поворота стола вплоть до критического, что потребовало прекращения исследования. Одновременно со снижением АД появилась и нарастала ортостатическая симптоматика (слабость, головокружение, нарушение зрения, огушенность). Ишемических изменений, нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. Прирост ЧСС недостаточный.

*Восстановительный период:* постепенная нормализация гемодинамики и самочувствия. Жалоб нет.



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** тест положительный, вазодепрессия (III тип по R. Sutton, 1992). Одиочная желудочковая экстрасистолия. Ортостатическая гипотензия. Хронотропная недостаточность.

**Комментарии.** В данной ситуации клиническая картина в сочетании с данными анамнеза ориентировали диагностический поиск в сторону сосудистых неврологических расстройств. Результаты тилт-теста обнаружили значимую ортостатическую гипотензию. Это позволило дать больному рекомендации по немедикаментозным мерам повышения ортостатической устойчивости, скорректировать вазоактивную терапию.

### *Клинический случай 3*

**Анамнез заболевания.** Пациент X., 52 лет, поступил с жалобами на повторные синкопальные состояния, развивающиеся без каких-либо провоцирующих факторов. В течение 10 лет страдает гипертонической болезнью, постоянно принимает лизиноприл. Всего перенес 4 полные потери сознания в течение одного года. Пресинкопальный период длится несколько минут — появляется головная боль, «мушки» в глазах. Бессознательный период длится несколько десятков секунд. В постсинкопальный период самочувствие быстро нормализуется. Травм при потерях сознания не было. Известно, что после последнего синкопального эпизода пациент был госпитализирован в стационар, где выявлена атриоventрикулярная блокада I степени, аортальная недостаточность II степени.

**Предполагаемый диагноз:** кардиогенный обморок? Мигрень?

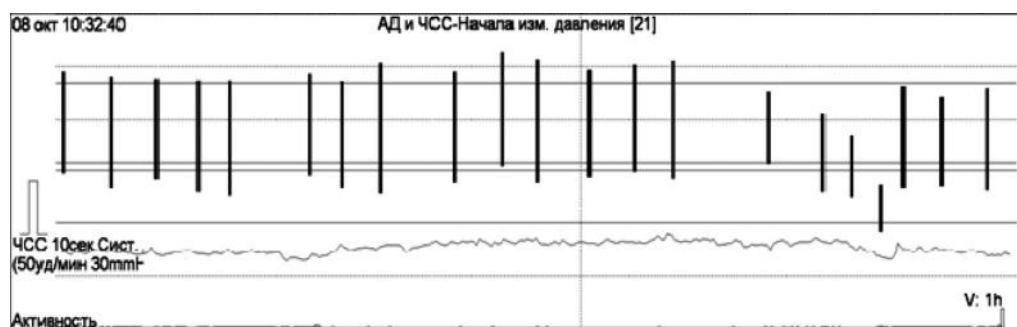
**План обследования:** ЭКГ, ЭхоКГ, тредмил-тест, холтеровское мониторирование ЭКГ и АД, МРТ головного мозга, артерий шеи, дуплексное сканирование брахоцефальных артерий, электроэнцефалография, консультация невролога. При отсутствии «находок» — тилт-тест.



**Данные обследования:** проба с активным ортостазом отрицательная. ЭКГ без патологических изменений. Холтеровское мониторирование — «индексы нагрузки давлением» днем характерны для стабильной гипертензии. Эхокардиография — левый желудочек не увеличен. Гипертрофия левого желудочка по индексу массы миокарда. Локальных нарушений сократимости не выявлено. Глобальная сократимость не нарушена. Левое предсердие незначительно увеличено. Аорта расширена в восходящем отделе до 42 мм. Стенки, полулуния уплотнены. Кальциноз кольца аорты. Кровоток на клапане ускорен. Аортальная недостаточность 2-й степени. Створки митрального клапана уплотнены. Митральная недостаточность 1-й степени. Правые отделы сердца не расширены. трикуспидальный и пульмональный клапан обычные. Патологических потоков на клапанах не выявлено. Расчетное давление в легочной артерии в норме. Тредмил-тест: тест отрицательный.

Электроэнцефалография выявила проходящие локальные изменения (с наличием патологической медленно-волновой активности) в проекции левой височной доли; не обнаружено пароксизмальной, генерализованной безусловной эпилептиформной активности. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий — признаки начального атеросклеротического поражения стенок артерий на всем протяжении, осложненного образованием бляшки справа; данным за гемодинамически значимые стенозы и окклюзии не получено. По результатам МРТ обнаружены признаки дисциркуляторной энцефалопатии и внутренней гидроцефалии, кистозное расширение задних рогов боковых желудочков, МР-данных за стенозирующий или окклюзирующий процессы артерий головного мозга, а также сосудистые мальформации и аневризмы не получено; МР-данных за стенозы и сосудистые мальформации артерий шеи не получено. Заключение невролога: дисциркуляторная энцефалопатия 1-й степени смешанного генеза (атеросклеротическая, гипертоническая, на фоне ликвородинамических нарушений) с цефалгическим, астеноневротическим синдромом, психофизиологической инсомнией, пароксизмальными состояниями.

**Тилт-тест:** *исходно:* умеренная артериальная гипертензия, нормосистолия. ЭКГ — без особенностей, жалоб не предъявляет.



*В ортостазе:* некоторое увеличение АД в ортостатике, далее — фазная реакция АД с умеренной амплитудой размаха без значимых снижений. Прирост ЧСС адекватный.

*На 30-й минуте ортостаза:* достаточно резкое снижение артериального давления, что сопровождалось гипергидрозом, бледностью, жалобами на слабость, дур-

ноту, тошноту, потемнение в глазах. Умеренное вторичное снижение ЧСС. Ишемических изменений, нарушений ритма и проводимости, пауз в работе сердца не зарегистрировано.

*Восстановительный период:* быстрая нормализация гемодинамики и самочувствия. Жалоб нет.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** тест положительный, вазодепрессия (III тип по R. Sutton, 1992).

**Комментарии.** Комплексное обследование позволило исключить веские кардиальные и неврологические причины обмороков. Решающее значение среди всех проведенных исследований имел тилт-тест. Клиническая картина и гемодинамический профиль в ортостазе, соответствующие нейрогенному механизму синкопе, полностью совпали с теми эпизодами, которые пациент переносил до настоящей госпитализации.

В группе с отрицательным результатом тилт-теста АД было выше, чем в группе с «тилт-положительными» пациентами ( $138,1 \pm 4,8/83,9 \pm 2,8$  и  $121,7 \pm 4,3/77,7 \pm 1$  мм рт. ст. соответственно;  $P=0,035$  для систолического АД). Сходным образом «тилт-отрицательные» пациенты имели большее значение среднегемодинамического давления ( $101,9 \pm 3,2$  и  $92,3 \pm 1,3$  соответственно;  $P=0,039$ ). Это укладывается в логику того, что «тилт-отрицательные» пациенты по сравнению с «тилт-положительными» пациентами имели более тяжелую степень гипертонической болезни.

Можно предположить, что результат тилт-теста зависел от исходного уровня артериального давления. Была обнаружена отрицательная взаимосвязь исхода теста от систолического ( $r = -0,47$ ;  $P=0,03$ ) и среднегемодинамического давления ( $r = -0,46$ ;  $P=0,03$ ).

Сразу после перехода в ортостаз (II точка) артериальное давление в обеих группах различалось примерно в той же степени ( $138,9 \pm 4,6/86,7 \pm 2,9$  и  $123,5 \pm 6,7/80,7 \pm 2,8$  мм рт. ст. соответственно;  $P=0,043$  для систолического АД).

К моменту развития обморочного состояния (III точка) степень различия АД в двух группах увеличилась ( $133,8 \pm 4/89 \pm 2,5$  и  $69,3 \pm 4,9/48,2 \pm 2,9$  мм рт. ст. соответственно;  $P=0$ ) — наблюдалось существенное снижение давления в момент обморока.

В восстановительном периоде различия в уровнях систолического давления были недостоверны ( $130,6 \pm 9,5$  и  $121,7 \pm 3,9$  мм рт. ст. соответственно для «тилт-отрицательных» и «тилт-положительных» пациентов). В то же время диастолическое давление у «тилт-отрицательных» пациентов было выше ( $84,9 \pm 2,2$  и  $74,3 \pm 1,8$  мм рт. ст. соответственно;  $P=0,01$ ), так же, как и среднегемодинамическое давление ( $102,5 \pm 2,6$  и  $90,2 \pm 2,2$  мм рт. ст. соответственно;  $P=0,01$ ), вероятно в силу более значимой исходной гипертонии.

Исходная ЧСС в обеих группах достоверно не различалась ( $72,6 \pm 3,3$  и  $74,2 \pm 3,6$  уд./мин). При переходе в ортостаз также не наблюдалось разницы между значениями средней ЧСС ( $79 \pm 4,2$  и  $77,7 \pm 4,1$  уд./мин). Однако хронотропная недостаточность в ортостатике в 2,5 раза чаще наблюдалась в группе «тилт-положительных» пациентов, что может свидетельствовать об автономных расстройствах у этих больных. При сравнении ЧСС непосредственно перед обмороком или на 20-й минуте теста ее среднее значение в группе «тилт-положительных» пациентов было достоверно ниже ( $86,4 \pm 4,7$  и  $62,7 \pm 6,9$  соответственно;  $P=0,01$ ) — закономерная вагусная реакция при рефлекторном обмороке. В восстановительном периоде

не было получено достоверного различия в значениях средней ЧСС ( $70,27 \pm 3,29$  и  $63,83 \pm 1,78$  уд./мин).

Нарушения ритма сердца на 20-й минуте ортостаза встречались чаще у «тилт-отрицательных» пациентов, а нарушения проводимости — у «тилт-положительных» перед обмороком вследствие возникновения пауз или брадикардии вагусной природы.

Профиль изменения линейной скорости кровотока (ЛСК) по средним мозговым артериям при тилт-тесте был сходен с динамикой артериального давления. Исходно в двух группах («тилт-отрицательные» и «тилт-положительные» пациенты) значения ЛСК составили  $50,3 \pm 1,9$  и  $54,2 \pm 5,5$  см/с соответственно. Во второй точке эти значения также достоверно не различались ( $46,1 \pm 1,9$  и  $51,2 \pm 5,4$  см/с). Показатель средней ЛСК существенно снижался у больных со спровоцированным обмороком ( $43,4 \pm 1,7$  и  $29,0 \pm 2,9$  соответственно;  $P = 0,003$ ).

В то же время изменения показателей периферического сопротивления у «тилт-положительных» пациентов были реципрокными динамике ЛСК в той же группе. В III точке исследования средний показатель пульсационного индекса Гослинга в группе больных с обмороком был достоверно выше ( $0,77 \pm 0,06$  и  $1,86 \pm 0,55$ ).

Эти реакции внутримозговой гемодинамики при провокации синкопе с помощью тилт-теста полностью укладываются в рамки патофизиологии рефлекторного обморока — краткая гипоперфузия головного мозга вследствие снижения системного давления и/или брадикардии.

Кроме гемодинамических изменений в ходе тилт-теста также была проанализирована динамика лабораторных данных: инсулина, BNP, NT-proBNP, норадреналина и дофамина.

В целом по группе наблюдалась тенденция к снижению уровня инсулина в ходе теста, отчетливо проявившаяся к 20-й минуте ортостаза или перед обмороком. Значения уровня инсулина в I, II и III точках составили 25,6, 21,6 и 13,9 соответственно. Разница в уровне инсулина во II и III точках была достоверной ( $P = 0,03$ ). Иными словами, инсулин «тратился» в ходе ортостатической нагрузки тем больше, чем дольше она продолжалась. При рассмотрении динамики уровня этого показателя раздельно у «тилт-положительных» и «тилт-отрицательных» пациентов тенденция направленности изменений оставалась прежней, однако достоверность различий исчезала (рис. 2.12, 2.13).

Динамика уровня BNP во время тилт-теста была следующей в общей группе больных с обмороками: 57,0, 60,3 и 53,7 соответственно в трех временных точках, причем повышение BNP вскоре после поворота стола было достоверным ( $P = 0,03$ ). При раздельном анализе динамики показателя в двух группах тенденция изменений подтверждалась в каждой из них, однако исходный и последующие уровни BNP были примерно в 2 раза ниже в группе «тилт-положительных» пациентов (29,33; 36,5; 26,4) по сравнению с «тилт-отрицательными» (68,9, 70,5 и 65,0) (рис. 2.14), причем разница между II и III точками была достоверной ( $P = 0,04$ ).

Практически не наблюдалось разницы в уровнях NT-proBNP в трех разных точках на протяжении тилт-теста как в общей группе пациентов (13,17; 13,16; 13,26), так и при учете результата теста: у «тилт-отрицательных» (15,97; 15,96; 15,38) и «тилт-положительных» пациентов (6,62; 6,61; 8,16). Обращает на себя внимание, что у больных со спровоцированным обмороком уровень этого фактора также был ниже,

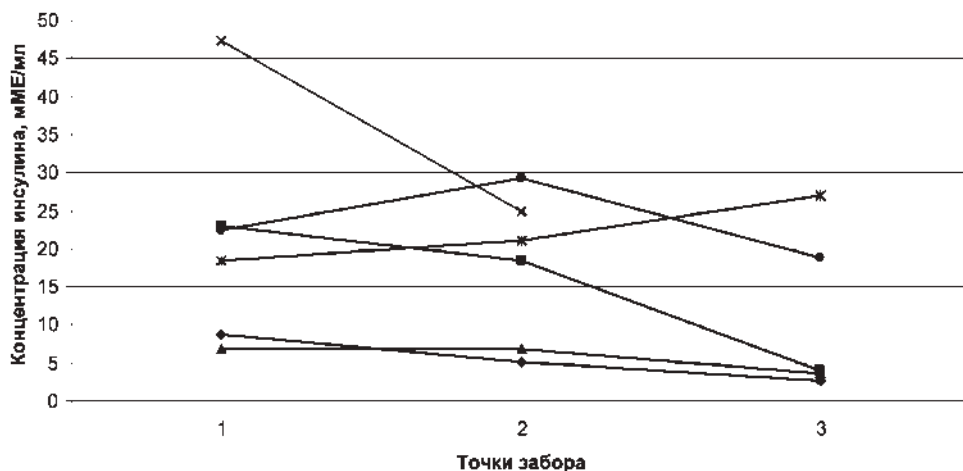


Рис. 2.12. Динамика концентрации инсулина в группе «тилт-положительных» пациентов

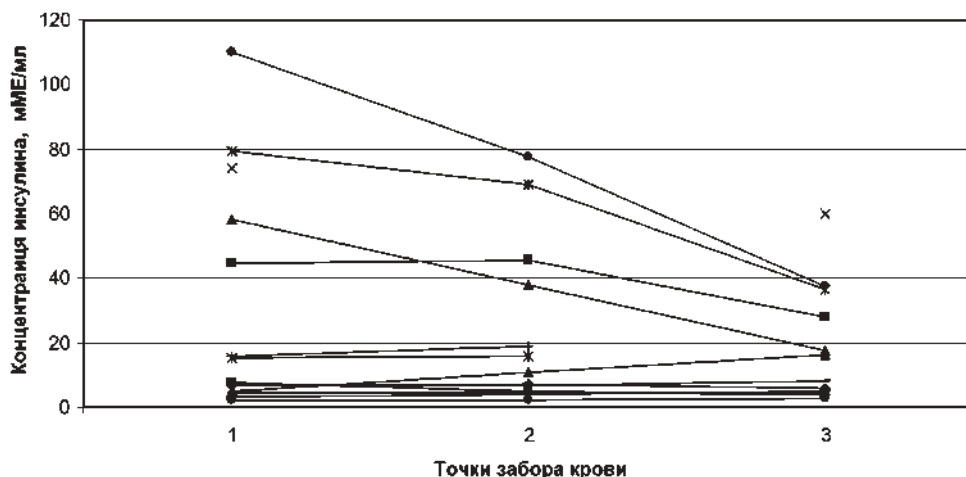


Рис. 2.13. Динамика концентрации инсулина в группе «тилт-отрицательных» пациентов

нежели у «тилт-отрицательных» пациентов (рис. 2.15). Этот факт позволяет рассмотреть предположение об участии натрийуретических пептидов в патофизиологии рефлекторных синкопальных состояний.

Описывая динамику катехоламинов, следует отметить, что исходные значения норадреналина имели большой разброс, несколько повышались в ортостатике (II точка) и вновь снижались в III точке ( $4,07 \pm 3,57$ ,  $6,16 \pm 4,31$  и  $4,54 \pm 2,86$  соответственно). Такая направленность особенно четко прослеживалась у «тилт-положительных» пациентов и имела обратную тенденцию у большинства больных в группе с отрицательным ответом теста. Кроме того, «тилт-положительные» пациенты имели более низкий исходный уровень норадреналина, нежели «тилт-отрица-

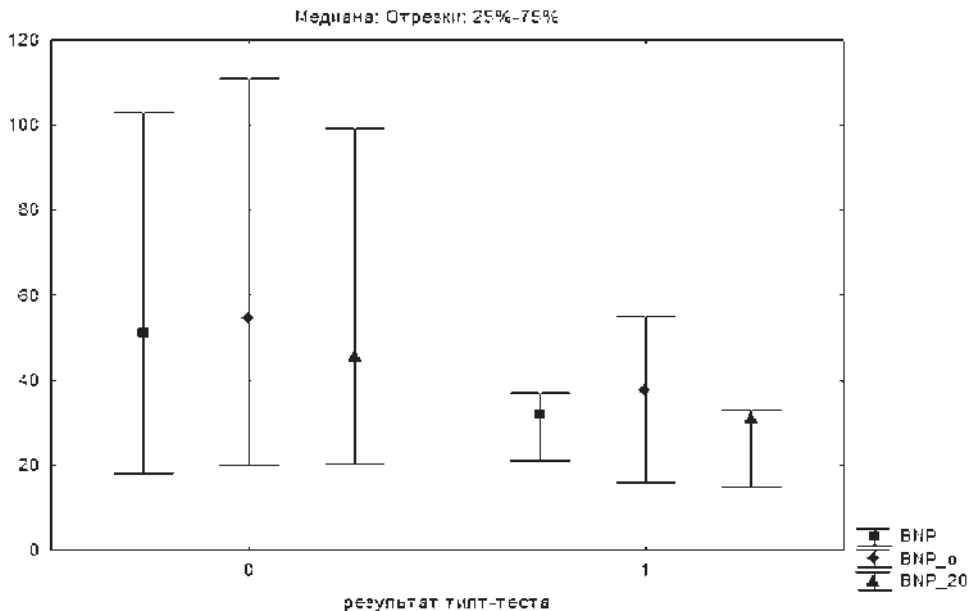


Рис 2.14. Средние значения BNP на протяжении тилт-теста у «тилт-отрицательных» (0) и «тилт-положительных» пациентов (1)

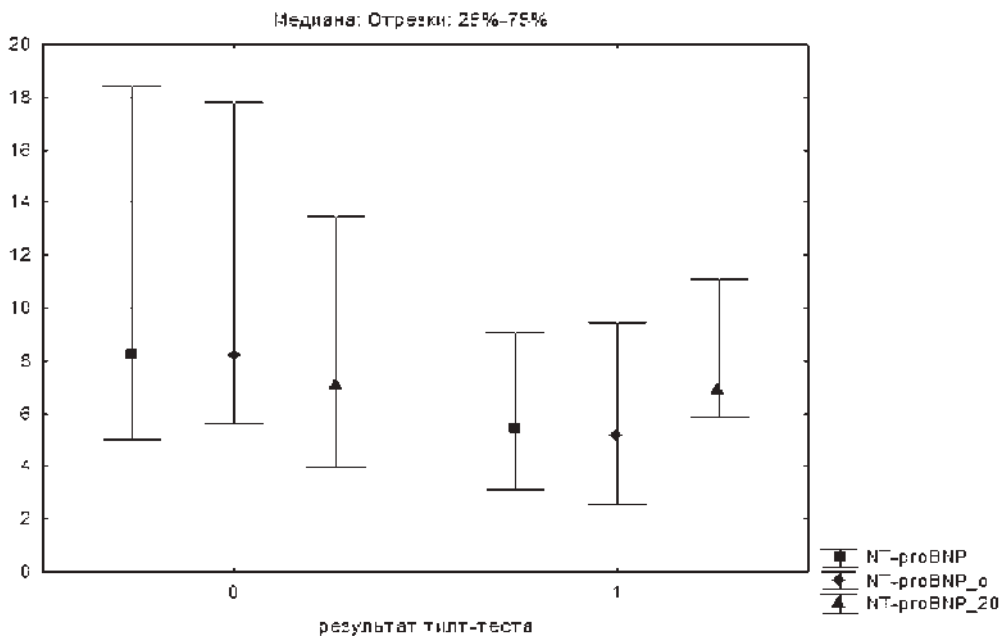


Рис. 2.15. Средние значения NT-proBNP на протяжении тилт-теста у «тилт-отрицательных» (0) и «тилт-положительных» пациентов (1)

тельные» (рис. 2.16, 2.17). Вероятно, подобные изменения отражали динамику ЧСС в ортостазе. Была обнаружена сильная положительная связь между концентрацией норадреналина и ЧСС в III точке ( $r = 0,86, P = 0,01$ ).

Примерно та же направленность была при оценке динамики дофамина в ортостазе. В общей группе пациентов с обмороками средние значения этого показателя в трех точках составили:  $0,27 \pm 0,10, 0,60 \pm 1,22$  и  $0,23 \pm 0,09$  соответственно (рис. 2.18, 2.19).

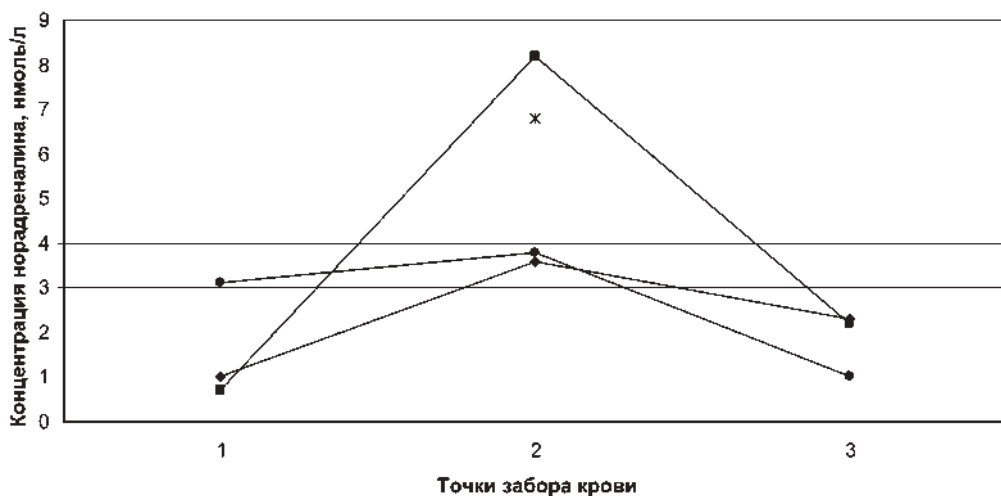


Рис. 2.16. Динамика концентрации норадреналина в группе «тилт-положительных» больных

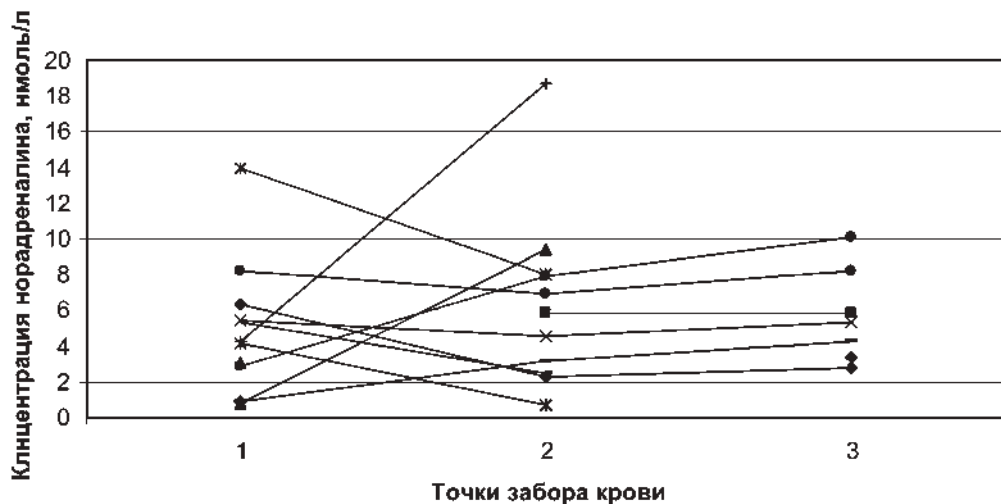


Рис. 2.17. Динамика концентрации норадреналина в группе «тилт-отрицательных» больных

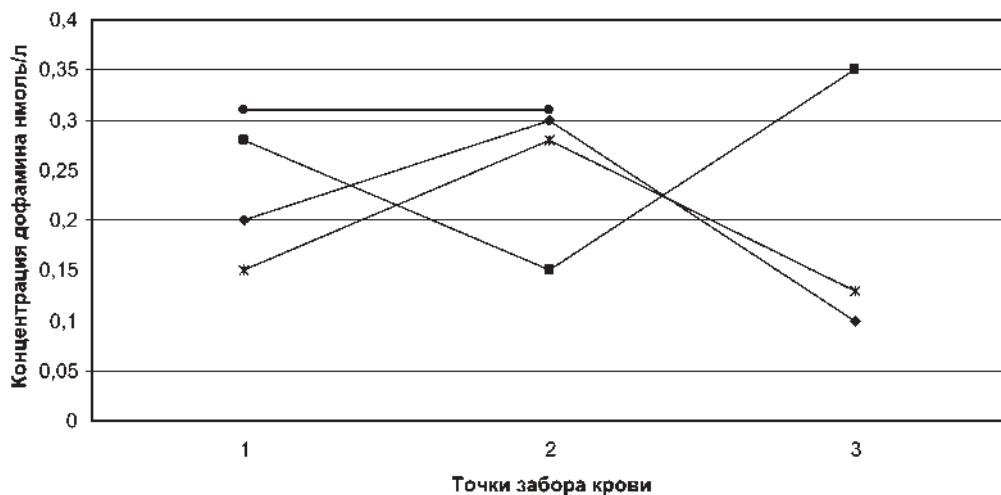


Рис. 2.18. Динамика концентрации дофамина в группе «тилт-положительных» пациентов

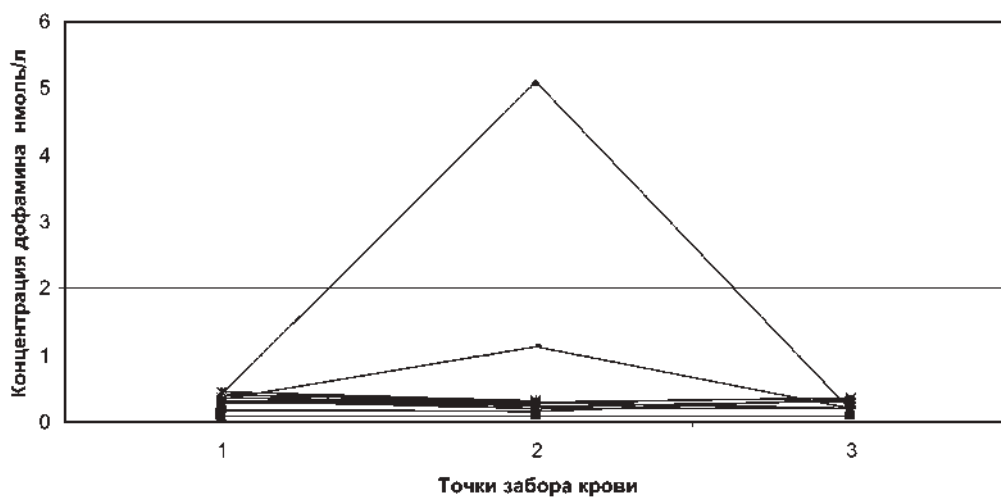


Рис. 2.19. Динамика концентрации дофамина в группе «тилт-отрицательных» пациентов

### *Заключение*

Итак, проведенный анализ результатов исследования позволяет сделать некоторые обобщения.

Были получены подтверждения высокой встречаемости синкопальных синдромов в нозологической структуре у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. При анализе причин синкопальных состояний было выявлено, что значительная часть обследуемых имеет рефлекторную природу обмороков (13 чело-



век), причем у большинства из них (9 человек) наблюдалась комбинация синкопальных эпизодов с различной кардиальной патологией (ИБС, легочным сердцем, тромбоэмболией легочной артерии, постоянной формой мерцательной аритмии, аортальной недостаточностью), и только у 4 человек не было обнаружено структурной патологии сердца и легких. У троих пациентов была диагностирована вторичная ортостатическая гипотензия вследствие диабетической, лекарственной и интоксикационной нейропатии, в одном случае в сочетании с ИБС. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в большинстве случаев очень сложно было выделить изолированную причину обмороков в группе ликвидаторов; чаще всего синкопальные состояния имели множественную, комбинированную этиологию. Так, например, у пациентов с рефлекторной природой обморока, доказанной при тилт-тесте, нередко наблюдались различные признаки вегетативной недостаточности (СПОТ, ОГ, хронотропная недостаточность), аритмии сердца. У двоих обследованных предсинкопальные состояния имели четкую связь с сосудистой патологией брахиоцефальных артерий (гипоплазия вертебральных артерий). Более чем у трети пациентов с синкопальными синдромами (12 человек) не удалось выявить явную причину обмороков. Вероятно, среди них могли быть психогенные псевдосинкопе, преходящие потери сознания, причисленные к несинкопальным состояниям.

Несомненно, обследование пациентов с синкопальным синдромом должно начинаться с тщательного сбора анамнеза, уточняющего обстоятельства, описывающие обморок. Прежде всего, следует исключить кардиологическую патологию, поскольку она как причина обмороков имеет наихудший прогноз. Далее, если причина синкопального состояния остается неясной, необходимо выполнить тилт-тест, результат которого поможет доказать рефлекторную природу расстройства. Специальные дорогостоящие методики, такие как компьютерная томография головного мозга, МРТ сосудов шеи, электроэнцефалография, назначенные без прямых показаний, имеют низкий диагностический итог.

Были получены несомненные доказательства взаимосвязи различных нейромедиаторных систем с ортостатической устойчивостью. Тем не менее делать определенные выводы о конкретных механизмах участия гормонов в патофизиологии синкопальных состояний преждевременно. Это может быть задачей будущих исследований.

В ходе проведенного исследования, выявлены некоторые особенности качества жизни и психологического статуса участников ликвидации последствий аварии, страдающих синкопальными состояниями. Значительно снижены показатели качества жизни ликвидаторов по сравнению со здоровыми лицами, что проявляется нарушением как физического, так и эмоционального благополучия. В наибольшей степени, за счет выраженного влияния имеющихся физических и эмоциональных проблем, у испытуемых нарушено выполнение повседневных обязанностей, профессиональной деятельности. У них ограничены физические нагрузки, снижена социальная активность, сужены интересы. Более 50% обследуемых имеют высокий уровень личностной тревожности, что обуславливает высокий показатель тревожности и в среднем по выборке и указывает на заострение в структуре личности сенситивных, психастенических, астеноневротических черт, затруднения самореализации, снижение толерантности к стрессу.

Преобладающими типами отношения к болезни явились неврастенический и паранойяльный, для которых характерна гипернозогнозия, т. е. данная категория пациентов переоценивает тяжесть и опасность имеющихся расстройств, проявляет неверие в выздоровление. Выявленные типы реагирования на болезнь характеризуются дисгармоничностью, снижением психической адаптации в связи с заболеванием. При низком уровне копинг-стратегий совладающего поведения, несколько преобладает активная поведенческая стратегия «разрешение проблем», при которой человек старается использовать имеющиеся у него личностные ресурсы для поиска возможных способов эффективного разрешения проблемы. Уровень нервно-психической устойчивости несколько снижен в основном за счет шкалы анамнестических показателей и шкалы невротических и соматоформных расстройств, при этом индивидуальные характерологические особенности достигают уровня акцентуаций, что свидетельствует о сформированности вектора возможных дезадаптационных нарушений, и требует повышенного внимания к их психоэмоциональному состоянию.

Таким образом, в ходе анализа результатов проведенного исследования выявлено, что ликвидаторы, страдающие синкопальными состояниями, нуждаются в медико-психологическом сопровождении и психокоррекционных мероприятиях, направленных на снижение уровня тревожности, уменьшение степени дисгармоничности внутренней картины болезни, повышение нервно-психической устойчивости и адаптационного потенциала. Это позволит значительно оптимизировать процесс лечения, улучшить качество их жизни.

## Литературы

Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения (Руководство для врачей) / Под ред. проф. С.С. Алексанина. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2008. — 439 с.

*Барсуков А.В. и др.* Синкопальные состояния в клинической практике. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 336 с.

*Тюрина Т.В.* Особенности нейрокардиогенных обмороков разных типов у больных с нарушениями регуляции артериального давления // Вестник аритмологии. — 2005. — Т. 37. — С. 14–19.

*Хирманов В.Н., Иенашов А.М., Тюрина Т.В.* Артериальные гипотензии // Болезни сердца / под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. — М.: Литтерра, 2006. — С. 203–260.

*Tonkin A.L., Frewin D.B.* Drugs, toxins and chemicals that alter autonomic function / *Mathias C.J., Bannister R.*, eds. Autonomic failure. 4th edn. — Oxford: Oxford University Press, 1999. — P. 527–533.

*Schwalm T.* Modern tilt table testing and non-invasive monitoring. Traditional and innovative applications in theory and practice. — Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2006: 151 p.

*Abi-Samra F., Maloney J.D., Fouad-Tarazi F.M, Castle L.* The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin // PACE 1988. — Vol. 11: P. 1202–1214.

*Albina G., Fernandez Cisneros L., Laino R., Nobo U.L., Ortega D., Schwarz E., Barja L., Lagos R., Giniger A., Ameriso S.F.* Transcranial Doppler monitoring during head upright tilt table testing in patients with suspected neurocardiogenic syncope // Europace. — 2004. — Vol. 6: P. 63–69.

*Bannister R., Mathias C.* Introduction and classification of autonomic disorders / Mathias C.J., Bannister R., eds. *Autonomic failure*, 4th edn. — Oxford: Oxford University Press, 1999. — xvii–xxii.

*Benditt D.G., Remole S., Bailin S., Dunnigan A., Asso A., Milstein S.* Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols // *PACE*. — 1991. — Vol. 14. — P. 1528–1537.

*Brignole M., Alboni P., Benditt D., Bergfeldt L., Blanc J.J., Bloch Thomsen P.E., van Dijk J.G., Fitzpatrick A., Hohnloser S., Janousek J., Kapoor W., Kenny R.A., Kulakowski P., Masotti G., Moya A., Raviele A., Sutton R., Theodorakis G., Ungar A., Wieling W.* Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope — Update 2004 // *Eur. Heart. J.* — 2004. — Vol. 25: P. 2054–2072.

*Fitzpatrick A., Theodorakis G., Vardas P., Sutton R.* Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1991. — Vol. 17: P. 125–130.

*Kardos A., Watterich G., de Menezes R., Csanady M., Casadei B., Rudas L.* Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 37: P. 911–916.

*Kenny R.A., O'Shea O., Parry S.W.* The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity and related disorders // *Heart*. — 2000. — Vol. 83: P. 564–569.

*Brembilla-Perrot B., Suty-Selton C., Houriez P., Claudon O., Beurrier D., de la Chaise Am.* Value of non-invasive and invasive studies in patients with bundle branch block, syncope and history of myocardial infarction // *Europace*. — 2001. — Vol. 3(3): P. 187–194.

*Day S.C., Cook E.F., Funkenstein H., Goldman L.* Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness // *Am. J. Med.* — 1982. — Vol. 73: P. 15–23.

*Kapoor W., Karpf M., Wieand S., Peterson J., Levey G.* A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — Vol. 309: P. 197–204.

*Kapoor W.N., Hanusa B.* Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparison of patients with and without syncope // *Am. J. Med.* — 1996. — Vol. 100: P. 646–655.

*Martin T.P., Hanusa B.H., Kapoor W.N.* Risk stratification of patients with syncope // *Ann. Emerg. Med.* — 1997. — Vol. 29: P. 459–466.

*Mathias C.* Autonomic disorders and their recognition // *New Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336: P. 721–724.

## **2.4. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ ЕЕ СОЧЕТАНИИ С ДИФФУЗНЫМ ПНЕВМОФИБРОЗОМ**

### **Введение**

Основным отличием хронической обструктивной болезни легких у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС является ее частое сочетание с диффузным пневмофиброзом. ХОБЛ характеризуется прогрессирующим развитием ограничения потока воздуха, которое полностью необратимо (Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких 2008). Основным морфологическим изменением на уровне легочной паренхимы при ХОБЛ является прогрессирующее развитие обструктивной (центрилабулярной) эмфиземы легких (Чучалин А.Г., 1999).

Наличие стойкого обструктивного синдрома и эмфиземы легких у больных ХОБЛ сопровождается общепризнанными, функциональными изменениями со стороны дыхательной системы, которые, прежде всего, характеризуются прогрессирующим снижением бронхиальной проходимости и диффузионной способности легких. Развитие слабо выраженного пневмофиброза при ХОБЛ практически не привлекает внимание исследователей.

Если на ранних этапах ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в качестве основных вариантов радиационного поражения дыхательной системы у ликвидаторов наблюдались острые пневмониты (альвеолиты) и острые поражения бронхов (радиационные бронхиолиты), то на отдаленных этапах после участия в ликвидации аварии большинство исследователей (Чикина С.Ю., 2001) обращают внимание на формирование у людей данной группы диффузных интерстициальных пневмофиброзов и хронических фиброзирующих бронхиолитов, основными клиническими проявлениями которых являются одышка, малозначимый кашель и признаки хронического легочного сердца.

Фиброзирование — конечный результат процесса заживления поврежденных радиацией тканей и органов. Сущность фиброзирования заключается в разрастании соединительной ткани на месте повреждения, причем соединительная ткань, как правило, бывает избыточно развита и замещает паренхиму легких (Barbera J.A. et al., 2003).

Ранее проведенное нами исследование (Комлев А.Д. и др., 2008) макроанатомических особенностей легких с помощью спиральной компьютерной томографии с pulmo-программой у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ, выявило значительно большую встречаемость диффузного пневмофиброза, его распространенность и степень выраженности среди ликвидаторов по сравнению с контрольной группой больных. Частое сочетание эмфиземы легких и диффузного пневмофиброза (до 30–40%) является основной отличительной особенностью ХОБЛ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

В связи с этим нами была поставлена задача выявить на основе этих морфологических отличий возможные функциональные особенности со стороны дыхательной системы, отличия качества жизни и толерантности к физической нагрузке у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ, по сравнению с контрольной группой больных.

#### ***Особенности морфологических и функциональных изменений органов дыхания при воздействии ионизирующего излучения и других факторов радиационной аварии***

Проблема морфологических и функциональных изменений органов дыхания при облучении сложна и многообразна. Известно, что для изолированного внешнего гамма-воздействия в высоких дозах (помимо нарушения кроветворной функции и развития геморрагического синдрома) типичны нарушения дыхания, гипоксия тканей, уменьшение функциональной остаточной емкости легких и уменьшение бронхиального сопротивления при развитии фиброза легких. По всей видимости, эти эффекты обусловлены угнетением тканевых обменных процессов за счет подавления активности окислительно-восстановительных ферментов.

По данным Гуськовой А.К. и соавт. (1987), к ранним лучевым реакциям системы дыхания у ликвидаторов при очень высоких дозах облучения относится острый радиационный интерстициальный пульмонит, представляющий отдельную клиническую форму, ведущим патоморфологическим признаком которой является интерстициальный отек без признаков деструкции слизистой трахеи и бронхов, и быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность, которая приводит к летальному исходу от гипоксемии в течение 2–3 суток.

Патоморфологические изменения у лиц, подвергшихся общему внешнему бета и гамма — облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС и погибших от острой лучевой болезни, характеризовались как инфекционными осложнениями, так и морфологическими признаками респираторного дистресс синдрома взрослых.

Предполагается, что в запуске патологического процесса при радиационном поражении участвуют, как эндотелиоциты легочных капилляров, так и альвеолоциты I и II типов. Характерной является воспалительная реакция в виде увеличения числа мононуклеаров (лимфоциты, макрофаги) и отдельных полинуклеарных клеточных элементов в интерстиции альвеол и вокруг сосудов.

Следует отметить, что отличительной чертой аварии на Чернобыльской АЭС было преимущественно воздействие внешнего облучения, однако в начальный период после аварии имело место и ингаляционное поступление радионуклидов. Метеоусловия, сложившиеся после аварии (сухая, жаркая погода), и высокая запыленность мест проведения аварийных работ способствовали тому, что радиоактивные вещества попадали в легкие как в виде аэрозолей, так и на поверхности частиц пыли. Большое значение имело несовершенство средств защиты органов дыхания.

Предполагается, что в первые дни после аварии эффективная эквивалентная доза за счет ингаляции выпавших на местность радионуклидов при самых неблагоприятных условиях могла составить более половины суммарной дозы от всех радиационных факторов. В дальнейшем значимость этого пути облучения значительно снижается. Известно, что доза внутреннего облучения при ингаляционном пути поступления определяется временем пребывания частицы в легких, которое, в свою очередь, зависит от ее размеров и физико-химических свойств. Частицы размером 1–3 мкм способны достигать альвеол, 3–10 мкм — бронхиол, 10–30 мкм — оседают в бронхах, а 30–50 мкм и более — в трахее и носоглотке. При аварии на ЧАЭС основная масса радиоактивных аэрозолей была представлена мелкодисперсной фракцией, способной проникать в легкие вплоть до альвеол.

Кинетика радионуклидов, осевших в трахеобронхиальном дереве и альвеолах, зависит от их растворимости в биологических средах. Определенная часть радиоактивных веществ, в особенности из верхних отделов респираторного тракта, со слизью выводится из дыхательных путей и заглатывается, другая попадает в кровоток, а оставшаяся аккумулируется в региональных лимфатических узлах и интерстиции легких. При определении в 1986–1987 гг. у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС уровней внутреннего облучения, полученных за счет ингаляционного поступления радионуклидов, была установлена ведущая роль трансурановых элементов.

Таким образом, следует полагать, что у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, возможен заметный вклад радиационного фактора

в формировании бронхолегочной патологии. Вместе с тем вопрос о роли легких в депонировании радионуклидов окончательно не решен. В этой связи важным представляется факт обнаружения методом рентгеноспектрального микроанализа в ткани легкого и альвеолярных макрофагах участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в отдаленные сроки после аварии широкого спектра элементов, входящих в состав ядерного топлива, использовавшегося на ЧАЭС, и составляющих активную часть труднорастворимых частиц. Они включают в себя изотопы Pu, Np, Ra, Am, Pa, Fr, Sr, Rb, Sb. Кроме того, в АМ выявлены элементы, входящие в конструктивные материалы станции. Обнаружение таких биомаркеров, как церий и цирконий, являлось подтверждением присутствия на станции и участия в спасательных работах. Эти элементы были обнаружены в 40% исследуемых альвеолярных макрофагах. Подтверждением определенной роли радиационного фактора в патогенезе болезней органов дыхания у ликвидаторов является обнаружение в образцах плазмы крови и бронхоальвеолярных смывах радиационно-индуцированных свободнорадикальных продуктов из класса меланинсодержащих соединений. Примечательно, что основным местом локализации этих веществ являются легкие, а их концентрация зависит от времени пребывания ликвидатора на промплощадке IV энергоблока ЧАЭС.

Течение и клинические проявления воздействия малых доз радиации в отдаленном периоде значительно отличается от острой ситуации. Высокие компенсаторно-приспособительные реакции приводят с течением времени к исчезновению ряда симптомов, характерных для острого состояния, а истощение адаптационных механизмов и наличие сопутствующих заболеваний — к появлению неспецифических проявлений, в частности склонности к рецидивирующим инфекционным заболеваниям дыхательных путей, резистентных к проводимой антибактериальной терапии.

При рассмотрении механизмов формирования нарушений в дыхательной системе у ликвидаторов необходимо учитывать суммирование эффектов общего облучения и местного воздействия радионуклидов при ингаляционном пути поступления. В экспериментальных исследованиях было показано, что при изолированной ингаляции радионуклида плутония-239 первичным и ведущим синдромом является дыхательная недостаточность, степень которой коррелирует с введенным количеством радионуклида. При сочетании внешнего воздействия гамма-излучения с ингаляцией Pu-239 (по сравнению с результатами раздельного воздействия) отмечалось снижение выраженности отдельных симптомов, однако, быстрее снижалась масса тела, нарастал объем внеклеточной жидкости, что свидетельствовало об утяжелении общего течения процесса.

В ходе проведенных многочисленных исследований (Чикина С.Ю. и др., 2006), в органах дыхания ликвидаторов были выявлены функциональные и морфологические изменения. Характерной особенностью патоморфологической картины в бронхах в отдаленном после аварии периоде (по данным фибробронхоскопии) являлось развитие атрофии слизистой оболочки, фиброзирования мелких бронхов у 80% обследованных, в 12,5% случаев отмечались гиперпластические изменения и в 7,5% — их сочетание. По данным ряда авторов (Чикина С.Ю. и др., 2006), в бронхах присутствовали признаки альтерации эпителия, вакуолизации цитоплазмы, кристаллизации митохондрий, парциального лизиса. Отмечены периваскулярный



фиброз и стаз форменных элементов; базальная мембрана эпителия выглядела многослойной. Изменения микроструктуры также проявлялись нарушением мукоцилиарного аппарата, дисплазией, метаплазией и десквамацией эпителия, склерозированием слизистого и субмукозного слоев, признаками вялотекущего воспаления. Характерной чертой бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов (как курильщиков, так и не курильщиков) было увеличенное количество малых альвеолярных макрофагов с большими, темными включениями в цитоплазме.

При рентгенологическом обследовании ликвидаторов, до момента работы на ЧАЭС бывших практически здоровыми, у 60% определялись признаки диффузного пневмофиброза и эмфиземы легких различной степени выраженности, сопровождавшиеся усилением и деформацией легочного рисунка, повышенной прозрачностью легочной ткани, ограничением подвижности диафрагмы и уплощением ее куполов. Отмечены плевральные наложения: облитерация синусов, плевральные спайки.

Несомненный интерес представляют особенности патологии легких у курящих ликвидаторов. Так, установлено, что у курящих участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС имеются изменения, которые не встречаются у обычных курильщиков. В легочной паренхиме у них существенно больше нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, чем у некурящих ликвидаторов, но их жизнеспособность и локомоторная активность резко снижены. При морфометрических исследованиях были выявлены значительные изменения: более 40% альвеолярных макрофагов содержали фаголизосомы с инородными частицами, объемная плотность их составляла до 40% площади цитоплазмы. Большинство макрофагов с темными включениями имели гиперхромную цитоплазму. Абсолютное количество альвеолярных макрофагов различной формы и нейтрофилов в бронхоальвеолярном содержимом было выше у ликвидаторов-курильщиков, чем у некурящих ликвидаторов и у пациентов групп сравнения (Чучалин А.Г., 1999).

В процессе исследований, проведенных нами во ВЦЭРМ МЧС России, включающих бодиплетизмографию и оценку диффузионной способности легких у ликвидаторов, находившихся на стационарном лечении по поводу общесоматических заболеваний, в 55,8% случаев нами были установлены нарушения бронхиальной проходимости различной степени тяжести. У 74,8% обнаружены явления скрытого бронхоспазма, что может свидетельствовать о гиперреактивности бронхов. Признаки повышения воздушности легочной ткани были выявлены у 37,7% обследованных. Снижение общей и удельной диффузионной способности легких наблюдалось у 60,1% пациентов, причем в 50% случаев на фоне нормальной вентиляционной функции. Эти данные подтверждаются исследованиями других авторов. Некоторые авторы свидетельствуют о преимущественном наличии у них скрытой бронхиальной обструкции. Существует мнение, что одним из важных механизмов обструкции у ликвидаторов является синдром гипотонической дискинезии мембранной части трахеи и главных бронхов (Charles J., 1997).

По мнению А.Г. Чучалина и с соавт. (1996), характерной особенностью патофизиологических изменений в легких у ликвидаторов является преобладание легочной недостаточности с нарушением диффузионной способности. Обнаруженные расстройства диффузионной способности легких у ликвидаторов отражают процесс



интерстициального фиброза, выявленного методами функциональной диагностики и не всегда имеющего отчетливые рентгенологические проявления.

Нарушения респираторной функции у ликвидаторов сопровождаются изменениями в состоянии миокарда и показателей центральной гемодинамики и соответствуют дыхательной недостаточности первой степени (Чикина С.Ю. и др., 2002). Высокая частота и выраженность нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения сопровождается шунтированием крови через артериовенозные анастомозы и развитием вентиляционно-перфузионных нарушений.

Известно, что следствием ингаляции слаборастворимых соединений радионуклидов является развитие длительной лимфопении, обусловленной прямым радиоактивным воздействием на циркулирующие в легких лимфоциты. При обострениях заболевания у этого контингента наблюдается выраженный вторичный иммунодефицит по клеточному типу, дисбаланс клеточных популяций, повышение количества циркулирующих иммунных комплексов, дисиммуноглобулинемия (Москалев Ю.И., 1991).

При изучении состояния местного иммунитета у ликвидаторов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких было обнаружено выраженное угнетение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов, повышение их способности к продукции активных форм кислорода с одновременным снижением резервных возможностей клеток на фоне угнетения антиоксидантных систем. Следствием указанных нарушений является формирование хронического инфекционного процесса, бронхиальной обструкции, фиброза и эмфиземы лёгких (Чикина С.Ю. и др., 2006).

В основе изменения эластических свойств легких, развития пневмонитов и фиброза, по мнению Ю.И. Москалева (1995), лежит повреждение пневмоцитов II типа и эндотелиальных клеток сосудов, составляющих около 50% всех клеток легких, а также альвеолярных макрофагов. Используя комплекс методов исследования, можно выявить ранние признаки этих изменений. Морфологические исследования позволяют выявлять фиброз на более раннем этапе, чем рентгенологические исследования. Из функциональных методов исследования наиболее информативными являются бодиплетизмография и оценка диффузионной способности легких.

Таким образом, в период работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, по мнению В.Р. Гофман и др. (2001), чаще всего имели место локальное неспецифическое поражение верхних дыхательных путей, снижение неспецифической резистентности, изменение иммунного статуса и, как следствие, обострение хронической патологии верхних дыхательных путей и развитие воспалительных процессов, связанных с нисходящей инфекцией и накоплением инородных пылевых частиц. Установлено, что у ликвидаторов развивалась своеобразная картина поражения бронхолегочной системы: острое ингаляционное поражение верхних дыхательных путей во время пребывания на ЧАЭС и далее — развитие прогрессирующего заболевания органов дыхания с четкими морфологическими и функциональными особенностями.

На основании установления сочетания ингаляционного поступления радионуклидов, обнаружения «горячих частиц» в легких ликвидаторов в поздние сроки после аварии, а также особенностей формирования и течения бронхолегочной патологии (Чучалин А.Г. и др., 1998) был предложен термин «ингаляционная радионуклидная пневмопатия». Правомерность такого суждения оспаривалась некоторыми клини-

ческими радиологами в связи с рядом обстоятельств: невозможностью расчета тканевой дозы облучения, немногочисленностью подобного рода исследований, а также достаточно высокой радиорезистентностью легких. А также непониманием, по какой причине «горячие частицы» персистируют в легочных макрофагах в течение многих лет, а не элиминируются естественным путем.

В серии работ, выполненных в дальнейшем под руководством А.Г. Чучалина (1996 г.), установлены некоторые особенности длительного пребывания чернобыльской пыли в альвеолярных макрофагах.

Существуют три биологических механизма удаления пыли: элиминация, ретенция и иммобилизация. Та часть пыли, которая не удалилась с помощью мукоцилиарного клиренса, поглощается молодыми макрофагами, мигрировавшими в альвеолярное пространство. Возможно, именно этим можно объяснить позднее обнаружение так называемой чернобыльской пыли в альвеолярных макрофагах ликвидаторов.

В отдельных морфологических исследованиях элементы пыли удалось обнаружить в лимфатических узлах, скорее всего за счет ретенции этих элементов через лимфатическую систему, которая очень хорошо развита в легких.

Кроме того, в межтканевой ткани легких были обнаружены глыбчато расположенные элементы пыли, закрытые своеобразным панцирем, состоящим из солей кальция в результате процесса иммобилизации. Биологическая сущность последнего состоит в исключении влияния инородного тела в том случае, когда его не удалось элиминировать, или же осуществить ретенцию.

Все три защитных биологических механизма можно было проследить при проникновении чернобыльской пыли в легкие ликвидаторов.

Таким образом, высокая заболеваемость и клиничко-патогенетические особенности хронических болезней органов дыхания у ликвидаторов позволяют считать радиационный фактор причастным к их развитию.

Одной из важных научных проблем является выявление связей между полученным во время восстановительных работ радиоактивным облучением и канцерогенезом в легких у ликвидаторов в отдаленном периоде после аварии. В работе А.К. Гуськовой (1993 г.) установлена несомненная связь между развившимся раком легкого и прогрессирующим с первых недель работы на ЧАЭС деструктивным осложненным бронхитом у двух ликвидаторов, находившихся там в 1986 г. Однако решение проблемы онкогенеза у ликвидаторов требует многочисленных дополнительных исследований, в первую очередь связанных с длительным наблюдением исследуемого контингента и использованием онкогенов для ранней диагностики рака легких. Имеющиеся работы дают тревожный прогноз по ожидаемому росту рака легких у людей, подвергшихся наиболее активному воздействию агрессивной чернобыльской пыли.

### *Эпидемиология болезней органов дыхания у ликвидаторов*

В большинстве развитых стран мира неспецифические заболевания легких превратились в крупную медико-социальную проблему в первую очередь из-за высоких уровней заболеваемости, инвалидности и смертности населения, определяющих значительный экономический ущерб. В России неспецифические заболевания легких

занимают первое место как причина заболеваемости с временной утратой трудоспособности, и третье-четвертое — как причина инвалидности и смертности. Вместе с тем уровень заболеваемости бронхолегочной патологией определить достаточно сложно, так как он тесным образом связан с регионом проживания, профессиональной принадлежностью, а также эпидемиологической обстановкой по острым респираторным инфекциям и гриппу.

В этой связи наиболее приемлемой при изучении уровня заболеваемости НЗЛ является ее среднегодовая оценка за пятилетний период, которая нивелирует возможные колебания. При этом для объективизации модифицирующего влияния факторов радиационной аварии на заболеваемость участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС большой интерес представляет ее сравнительная оценка с таковой у остального населения отдельно взятого региона.

Проведен анализ уровня и структуры бронхолегочной патологии у жителей г. Санкт-Петербурга, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (среднегодовые значения за пятилетний период 2005—2010 гг.), и лиц, не подвергшихся воздействию комплекса факторов радиационной аварии (данные представлены отделом медико-социальных исследований и организации пульмонологической помощи ГНЦ пульмонологии Минздрава России). Данные группы были идентичны по половому (мужчины) и возрастному (40—60 лет) составу.

Обращало на себя внимание несколько более высокий уровень общей заболеваемости НЗЛ у ликвидаторов, что может быть следствием того, что распространенность бронхолегочной патологии по данным обращаемости обычно ниже, чем при массовом диспансерном обследовании. Однако необходимо отметить, что у ликвидаторов уровень заболеваемости определяется в основном хроническими неспецифическими заболеваниями легких, и в частности хроническим бронхитом, доля которого в структуре заболеваемости у этого контингента составляет 69,7%, что более чем в 3 раза выше, нежели в контрольной группе.

Доля ликвидаторов, имеющих заболевания бронхолегочного аппарата, среди госпитализирующихся в стационар по поводу болезней внутренних органов достигает 22—25%. Однако скрининговое исследование функций внешнего дыхания, проведенное у 256 участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, проходивших стационарное обследование в нашей клинике, показало, что у 25% обследованных имели место явления бронхиальной обструкции различной степени выраженности. При этом лишь у части обследованных ликвидаторов патология дыхательной системы была диагностирована на амбулаторном этапе.

Характерным для ликвидаторов оказалось нарушение диффузионной способности легких, которое наблюдалось у 50% обследованных, не имеющих нарушений бронхиальной проходимости. При этом у 20% этих лиц была снижена как «удельная», так и общая диффузия, а у 30% снижалась только «удельная диффузия». У пациентов с нарушениями бронхиальной проходимости снижение диффузионной способности легких было выражено в большей степени.

Эти данные указывают на то, что применяемые на амбулаторном уровне преимущественно рентгенологические исследования дыхательной системы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС являются недостаточными. Данная группа пациентов требует более углубленного обследования, включая исследование функции вне-

шнего дыхания и диффузионной способности легких. Исследований по сочетанию ХОБЛ с диффузным пневмофиброзом и влиянию последнего на функциональное состояние дыхательной системы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих данным обструктивным заболеванием ранее не проводилось, что послужило причиной нашего исследования.

### *Материал и методы*

Всего было обследовано 70 больных ХОБЛ. Исследование проводилось во II стадии болезни (Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких, 2008) ( $ОФВ_1/ЖЕЛ < 70\%$  и  $50\% < ОФВ_1 < 80\%$ ), когда ее диагностика не вызывает сомнений и исключено влияние слабости дыхательной мускулатуры на параметры механики дыхания, свойственной тяжелым стадиям болезни. Больные были разделены на три группы. Первую группу составили ликвидаторы, страдающие ХОБЛ без выраженного пневмофиброза (25 человек), вторую группу составили ликвидаторы, страдающие ХОБЛ (20 человек) в комбинации с выраженным пневмофиброзом, и третью (контрольную) группу составили больные ХОБЛ, не подвергавшиеся радиационному воздействию. Все три группы не отличались по полу, возрасту и стажу курения. В программу исследования не включались больные с профессиональной патологией, исключались заболевания, сопровождающиеся формированием диффузных пневмосклеротических изменений (интерстициальные болезни легких, заболевания соединительной ткани), больные, перенесшие диссеминированный туберкулез легких. Необходимо отметить, что у ликвидаторов последствий аварии с диффузным пневмофиброзом степень его выраженности ни в одном случае не достигала степени выраженности такового при профессиональных и других фиброзообразующих заболеваниях легких.

Помимо общеврачебного и клинико-лабораторного обследования проводились бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких. Для оценки степени выраженности очаговых и диффузных пневмофибротических изменений использовалась спиральная компьютерная томография с применением pulmo-программы, которая позволила проводить не только визуальную оценку выраженности пневмофиброза, но и оценивать плотностные характеристики легочной паренхимы (денситометрические показатели) с помощью индекса Хаусфильда. Это позволило на предыдущих этапах обследования страдающих ХОБЛ ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выявить у них высокую распространенность (до 35–40%) диффузного пневмофиброза, что отличало их от больных, не подвергавшихся радиационному воздействию. Для оценки легочной гемодинамики проводилось эхо-кардиографическое исследование с измерением систолического давления в легочной артерии. Кроме того, проводилась пульсоксиметрия с определением  $SO_2$ , 6-минутная шаговая проба и оценка качества жизни больных с помощью анкеты SF-36.

У больных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС сравнивались:  $R_{in}$  — бронхиальное сопротивление на вдохе;  $R_{ex}$  — бронхиальное сопротивление на выдохе; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость; ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких;  $ОФВ_1$  — объем форсированного выдоха за 1 с;  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ; ПОС — пиковая объемная скорость; МОС 25%, 50%, 75% — мгновенные объемные скорости после выдоха 25%,

50%, 75% ФЖЕЛ; СОС 25-75 — средняя объемная скорость в интервале выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ; DLCO SB — общая диффузионная способность легких; DLCO/VA — удельная диффузионная способность легких (учитывающая альвеолярный объем); O<sub>2</sub> sat% — сатурация крови кислородом; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии в покое, расстояние, пройденное в 6-минутном шаговом тесте и показатели качества жизни.

### *Результаты и их обсуждение*

Проведенное исследование механики дыхания, диффузионной способности легких, давления в легочной артерии, сатурации крови кислородом, толерантности к физической нагрузке, качества жизни не выявило статистически значимых различий между контрольной группой больных и больных ликвидаторов последствий аварии без признаков значимого диффузного пневмофиброза. В связи с этим в данной работе мы, прежде всего, остановимся на сравнении данных критериев в первой и второй группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ (без сочетания и в сочетании с выраженным диффузным пневмофиброзом). Во вторую группу отбирались пациенты по явным рентгенологическим (КТ легких) признакам диффузного пневмофиброза после оценки двумя экспертами. Необходимо отметить, что количество больных в каждой группе не отражает частоту распространенности диффузного пневмофиброза у всех ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с ХОБЛ. Результаты сравнения ликвидаторов, больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп, представлены в табл. 2.39 и 2.40.

При проведении исследования обращало на себя внимание то, что явления гиперреактивности бронхиального дерева в 1-й группе больных наблюдались у 11 человек (36,6%), а среди больных ликвидаторов с пневмофиброзом только у 4 из 20 (20%), что, по-видимому, обусловлено большей степенью склерозирования бронхов у больных 2-й группы и, следовательно, значительно меньшей обратимостью обструктивного синдрома в ответ на пробу с бронхолитиками ( $\beta_2$ -агонистами).

Как видно из табл. 2.39, показатели функции внешнего дыхания, характеризующие, прежде всего, механику дыхания не выявили существенных различий между группами. Теоретически можно было бы предположить, что в группе с выраженным пневмофиброзом должны были преобладать рестриктивные нарушения по сравнению с 1-й группой, которые проявляют себя преимущественным снижением жизненной емкости легких и относительным увеличением ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ%. Мы получили достоверное, но незначительное снижение жизненной емкости легких во 2-й группе больных, которые не могут трактоваться однозначно, так как в среднем были всего на 3,3% ниже нижней границы нормы (80% от должной величины). То есть у ликвидаторов, страдающих ХОБЛ II степени тяжести в сочетании с пневмофиброзом, имеется только тенденция к формированию смешанных (обструктивных и рестриктивных) нарушений функции внешнего дыхания.

В тоже время наблюдаются достоверные различия в основных показателях, характеризующих диффузионную способность легких (DLCOsb и DLCO/VA), с тенденцией к ее снижению в группе больных ХОБЛ в сочетании с выраженным пневмофиброзом. То есть у этих больных по сравнению с 1-й группой в нарушение диффузионной способности легких вносит свой вклад не только эмфизема легких за счет разруше-

Таблица 2.39

**Основные показатели, характеризующие состояние дыхательной системы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ без сочетания и в сочетании с диффузным пневмофиброзом**

Показатели	Ликвидаторы с ХОБЛ без пневмофиброза <i>n</i> = 25	Ликвидаторы с ХОБЛ с пневмофиброзом <i>n</i> = 20	Разница в % от должной величины
R in кра*s/l	0,36 ± 0,22	0,42 ± 0,18	+0,06 кра*s/l
R ex кра*s/l	0,68 ± 0,25	0,78 ± 0,51 <sup>+</sup>	+0,10 кра*s/l
ОЕЛ%	117,8 ± 25,1	111,6 ± 27,3	-6,2
ЖЕЛ%	92,7 ± 16,2	76,7 ± 19 <sup>+</sup>	-16,0
ФЖЕЛ%	86,8 ± 14,4	83,6 ± 17,6	-3,2
ООЛ%	179,6 ± 67,5	170,3 ± 12,8	-9,3
ОФВ <sub>1</sub> %	67,9 ± 14,6	62,7 ± 10,3	-5,2
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ%	62,4 ± 13,1	65,5 ± 14,6	+3,1
ПОС%	58,2 ± 15,5	54,2 ± 13,7	-4,0
МОС 25%	23,4 ± 10,1	19,5 ± 9,2	-3,9
МОС 50%	25,4 ± 8,3	21,3 ± 9,6	-4,1
МОС 75%	37,9 ± 8,4	34,7 ± 10,1	-3,2
СОС 25–75	27,8 ± 7,4	25,2 ± 9,3	-2,6
DLCOsb%	71,2 ± 16,2	62,0 ± 17,4 <sup>+</sup>	-9,2
DLCO/VA%	77,5 ± 16,5	73,2 ± 13,1 <sup>+</sup>	-4,3
СДЛА мм рт.ст.	31,6 ± 6,8	36,2 ± 5,4 <sup>+</sup>	+4,6 мм рт. ст.
O <sub>2</sub> sat%	95,0 ± 1,0	92,0 ± 1,0 <sup>+</sup>	-3,0
6-минутный тест в метрах	410 ± 25	380 ± 21 <sup>+</sup>	-30 м

Примечание. <sup>+</sup> P(<0,05).

ния межальвеолярного пространства, но и диффузный пневмофиброз в следствии выраженного межальвеолярного разрастания соединительной ткани. Снижение сатурации крови кислородом в диапазоне от 96 до 89% свидетельствует о первой степени хронической дыхательной недостаточности. Она была более значима у больных 2-й группы по сравнению с 1-й группой (в среднем по группе на 3%) и является результатом более выраженного снижения диффузионной способности легких в этой группе больных.

Существует много факторов, которые могут внести свой вклад в развитие легочной артериальной гипертензии при ХОБЛ (Barbera J.A. et al., 2003). Самые значимые из них — гипоксическая легочная вазоконстрикция и реконструирование легочных сосудов. При сформированном диффузном пневмосклерозе ведущим механизмом повышения сосудистого сопротивления, а следовательно, давления в легочной

**Качество жизни ликвидаторов, страдающих ХОБЛ без сочетания и в сочетании с диффузным пневмофиброзом**

Показатель, баллы	Ликвидаторы с ХОБЛ без пневмофиброза <i>n</i> = 25	Ликвидаторы с ХОБЛ с пневмофиброзом <i>n</i> = 20
Физическая активность	23,0 ± 0,75 <sup>+</sup>	20,0 ± 1,03
Ролевая адаптация, связанная с физической активностью	5,4 ± 0,41 <sup>+</sup>	4,3 ± 0,33
Общее физическое здоровье	17,2 ± 0,55 <sup>+</sup>	14,1 ± 0,30
Жизнеспособность	16,8 ± 0,58	15,6 ± 0,44
Социальная активность	5,1 ± 0,36	4,4 ± 0,37
Психическое здоровье	20,7 ± 0,51	19,7 ± 0,43

артерии является редуцирование капиллярного русла вследствие вытеснения его соединительной тканью (Kurt R/S/ et al., 2003). В группе больных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с ХОБЛ в сочетании с диффузным пневмофиброзом было выявлено достоверно более высокое систолическое давление в легочной артерии по сравнению с 1-й группой ( $36,2 \pm 5,4$  и  $31,6 \pm 6,8$  мм рт. ст.,  $P < 0,05$ ).

Более выраженное снижение диффузионной способности легких, насыщения крови кислородом, большая степень легочной артериальной гипертензии должны приводить к снижению одного из основных клинических показателей — толерантности к физической нагрузке. Проведенный 6-минутный шаговый тест показал, что, несмотря на практическое отсутствие различий скоростных и объемных показателей функции внешнего дыхания, наблюдается достоверное различие при выполнении физической нагрузки между больными ликвидаторами с пневмофиброзом и без такового, а также контрольной группой больных. Это указывает на то, что не только степень нарушения бронхиальной проходимости у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС больных ХОБЛ, но и в большей степени значительный диффузный пневмофиброз влияет на такие характеристики болезни, как выраженность дыхательной недостаточности и толерантность к физической нагрузке.

Как видно из табл. 2.40, у больных ликвидаторов в сочетании с пневмофиброзом, прежде всего, были снижены показатели качества жизни, характеризующие их самочувствия, касающиеся физической активности. То есть у этих больных совпадают субъективные и объективные признаки большей степени выраженности снижения толерантности к физической нагрузке по сравнению с 1-й группой больных при одной и той же степени тяжести болезни.

Все вышеперечисленное позволяет предположить, что сочетание ХОБЛ и, возможно, пострадиационного достаточно выраженного диффузного пневмофиброза у ЛПА на ЧАЭС отягощает состояние этих больных, что проявляется не только большей степенью ухудшения некоторых показателей функции внешнего дыхания и легочной гемодинамики, но и большей степенью выраженности хронической дыхательной недостаточности, большим снижением толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных. Оценка клинического состояния ликвидаторов, страдающих ХОБЛ



в сочетании с диффузным пневмофиброзом, только по степени тяжести ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD (по основным показателям функции внешнего дыхания — ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), недостаточна и требует у этой группы пациентов более расширенного обследования, включающего исследование диффузионной способности легких, давления в системе легочной артерии, обязательного инструментального исследования выраженности дыхательной недостаточности и толерантности к физической нагрузке. Эти методы исследования должны быть включены в программу первичного обследования ликвидаторов, страдающих ХОБЛ.

В заключение можно предположить исходя из нашего немногочисленного исследования, что при сочетании хронической обструктивной болезни легких у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с диффузным пневмофиброзом наблюдаются более значимые нарушения диффузионной способности легких, выраженность легочной артериальной гипертензии и хронической дыхательной недостаточности, большая степень снижения толерантности к физической нагрузке и качества жизни при одной и той же степени тяжести ХОБЛ.

В связи с этим мы считаем, что в первичную программу обследования ликвидаторов аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ, помимо общеврачебных методов исследования (спирометрии и рентгенографии) должны включаться: компьютерная томография грудной клетки, исследование диффузионной способности легких, эхокардиография с измерением давления в легочной артерии, инструментальное определение степени дыхательной недостаточности, оценка толерантности к физической нагрузке, что позволит индивидуализировать представление о больном не только по формальной оценке степени тяжести ХОБЛ, но и с учетом часто наблюдаемого у них диффузного пневмофиброза.

## Литература

Гофман В.Р., Солдатов И.Б. //Отоларингология. СПб., 2001. —328 с.

Гуськова А.К. // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. — М., 1993. — С. 60–77.

Гуськова А.К., Баранов А.Е., Барабанова А.В. и др. Основные эффекты облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиология. М.: Медицина, 1987. — Т. 32. № 12. — С. 3–18.

Комлев А.Д., Кузьев А.И., Ласкин Г.М., Кузенкова В.Е. Особенности бронхолегочной патологии у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии // В кн.: Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. — Санкт-Петербург: «ЭЛБИ-СПб», 2008. — С. 281–308.

Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. — М.: Медицина, 1991. — 342 с.

Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких. Пересмотр 2008., перевод с английского. М.: Атмосфера, 2009. — 95 с.

Чикина С.Ю. Маркеры ранних стадий рака легкого у ликвидаторов Чернобыльской аварии // Пульмонология. — 2001. — № 1. — С. 47–49.

Чикина С.Ю., Копылев И.Д., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Пашкова Т.Л., Чижиков В.В., Чучалин А.Г. Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Пульмонология. — 2006. — № 4. — С. 33–39.

Чикина С.Ю., Пашкова Т.Л. и др. Функциональное состояние дыхательной системы ликвидаторов Чернобыльской аварии: результаты 7-летнего наблюдения // Пульмонология. — 2002. — № 4. — С. 25–29.

Чучалин А.Г. Эмфизема легких // Российский мед. журн. — 1999. — Т. 7, № 17. — С. 21–24.

Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Грובה О.М. и др. Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья. — М., 1996. — С. 155–158.

Чучалин, А.Г. Черняев, К. Вуазен. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. — М.: Грантъ, 1998. — 270 с.

Barbera J.A. Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir J. — 2003. — Vol. 21 — P. 892–905.

Charles J. Link Jr. Pulmonary Radiation Injury // CHEST. 1997. — Vol. 111. — P. 1061–76.

Kurt R.S., Sarah A.G. Lung Vascular Development // Amer. J. of Respiratory. Cell and Molecular Biology. — 2003 — Vol. 28. — P. 133–137.

## **2.5. БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ: КЛИНИКА, СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **2.5.1. Патогенез, диагностика и профилактика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта**

#### **2.5.1.1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС**

Еще сравнительно недавно гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у практических врачей ассоциировалась лишь с рефлюкс-эзофагитом и на первый взгляд представлялась безобидным заболеванием с наиболее часто представленным симптомом — изжогой. В настоящее время достоверно установлено, что данное заболевание является триггером каскада сложных патогенетических механизмов, приводящих к развитию тяжелых осложнений и значительно осложняющих течение сопутствующих заболеваний.

Пищевод Барретта, обнаруживаемый у 5% больных рефлюкс-эзофагитом, относится к числу наиболее опасных осложнений данного заболевания, поскольку при этом в 30–40 раз повышается риск развития аденокарциномы пищевода. Именно с широкой распространенностью ГЭРБ и ее осложнений (в частности, пищевода Барретта) некоторые авторы связывают рост заболеваемости аденокарциномой дистального отдела пищевода (до 97% среди всех случаев заболевания). В Санкт-Петербурге в 2009 г. (рис. 2.20), по данным Комитета по здравоохранению администрации города, на 100 000 человек приходилось 6 больных раком пищевода.

Другой не менее актуальной проблемой для нашей популяции является рак желудка. Заболеваемость раком желудка в России в настоящее время одна из самых высоких в мире и составляет более 30 человек на 100 000 населения. В Санкт-Петербурге в 2009 г., по данным Комитета по здравоохранению администрации города, на 100 000 человек приходилось 32 больных раком желудка.

В этой связи ранняя диагностика, профилактика и лечение пренеопластических изменений слизистой оболочки пищевода и желудка является чрезвычайно важной проблемой современного здравоохранения. Особенно актуальна данная проблема у

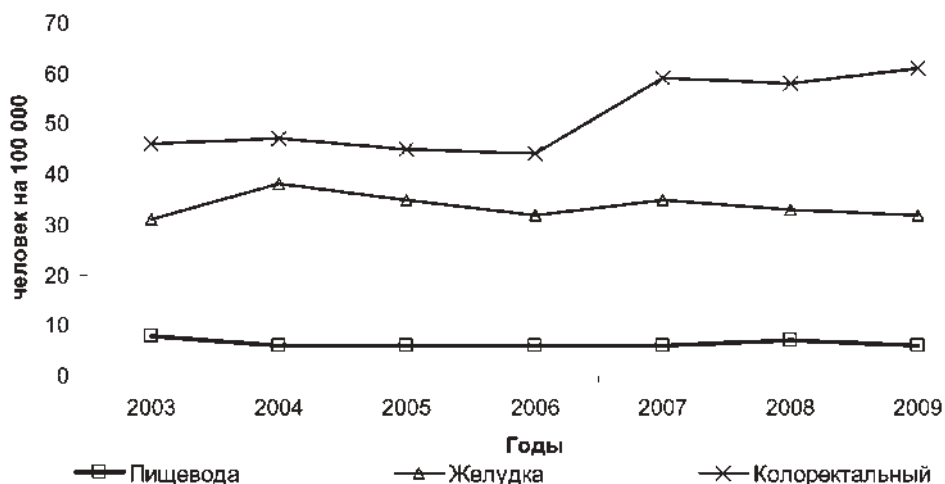


Рис. 2.20. Частота некоторых раков желудочно-кишечного тракта в Санкт-Петербурге

участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС ввиду их высокого «онкогенного» потенциала.

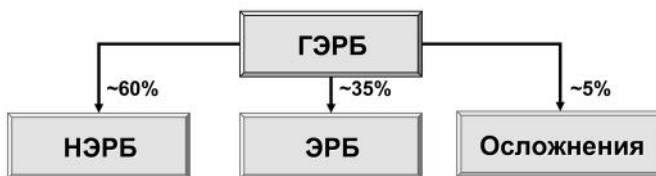
#### *Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта*

Согласно Монреальской классификации 2006 г., под ГЭРБ подразумевают состояние, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает тревожащие симптомы и осложнения (Vakil N. et al., 2006).

Исследования, проведенные в России (исследование ARIADNA с участием 18 706 больных), показали, что основным симптом ГЭРБ — изжогу изредка испытывает 59,5% населения, среди них часто или постоянно — 22,7% человек (Исаков В.А. и др., 2008). Согласно данным, полученным в результате исследования МЭГРЕ (обследовано 7812 респондентов), изжога когда-либо беспокоит россиян в 47,5% случаев, редкая изжога возникает у 38,5% респондентов, частая — у 9%. Распространенность ГЭРБ в России 13,3% (Лазебник Л.Б. и др., 2009). В мире наибольшая распространенность симптомов ГЭРБ регистрируется среди жителей Соединенных Штатов Америки, минимальная распространенность — среди жителей азиатских государств (El-Serag H.V., 2007).

ГЭРБ включает в себя (рис. 2.21) неэрозивную, эрозивную рефлюксную болезнь и осложнения. Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) составляет около 60% всех случаев заболевания и характеризуется наличием типичного рефлюксного синдрома при отсутствии эрозивных изменений пищевода (по данным эндоскопии). На долю эрозивной ГЭРБ приходится около 35% случаев заболевания. Около 5% составляют осложнения ГЭРБ (язва, стриктура, пищевод Барретта, рак пищевода).

Приблизительно у 5% больных ГЭРБ развивается осложнение — пищевод Барретта. Его относят к предраковым изменениям слизистой оболочки пищевода (СОП), поскольку при этом, в случае наличия неполной кишечной метаплазии, у 5% больных встречается дисплазия высокой степени, а у 34% — низкой степени. При этом аденокарцинома пищевода выявляется у 0,5% больных с пищеводом Бар-



**Осложнения: язва, стриктура, пищевод Барретта, рак пищевода**

Рис. 2.21. Варианты течения ГЭРБ

ретта в год при дисплазии эпителия низкой степени, у 6% в год — при дисплазии высокой степени (Старостин Б.Д., 2003). 90–97% аденокарцином пищевода и более половины — пищеводно-желудочного перехода развиваются из пищевода Барретта. Частота развития аденокарцином у больных с пищеводом Барретта в 30, а по некоторым данным, в 125 раз выше, чем в популяции (Cameron A.J., 2002). Это позволяет считать пищевод Барретта облигатным предраком с высоким (20–30%) индексом малигнизации (Cossentino M.J., Wong R.K., 2003).

*Этиология и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта*

ГЭРБ является полиэтиологическим заболеванием, к предрасполагающим факторам которого относят:

- грыжу пищеводного отверстия диафрагмы;
- факторы питания;
- стресс;
- ожирение;
- беременность;
- курение;
- прием некоторых медикаментов.

К предрасполагающим факторам развития ГЭРБ и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС можно отнести имеющиеся у них нарушения процессов свободнорадикального окисления в слизистой оболочке пищевода, дисбаланс в иммунной системе и реакции воспаления, а также нейроэндокринную дисфункцию (Алексанин С.С. и др., 2008).

В настоящее время установлено, что воспалительно-деструктивные изменения СОП при щелочном (желчном) рефлюксе более выражены, чем при изолированной кислотной агрессии. Кроме того, присутствие желчи в рефлюксате повышает риск развития цилиндроклеточной метаплазии (пищевода Барретта) и малигнизации в пищеводе.

Важным патогенетическим фактором при желчном рефлюксе является интенсивность желудочной кислотопродукции и рН рефлюксата, так как известно, что

желчные кислоты преципитируют в кислом желудочном содержимом. Поэтому наиболее выраженное повреждающее действие желчного рефлюкса определяется в условиях сниженного кислотообразования.

Перистальтика пищевода считается одним из главных механизмов объемного клиренса пищевода. Выделяют первичную (глотательную) и вторичную перистальтику. Кроме того, существуют третичные (неперистальтические) сокращения пищевода. Первичная перистальтическая волна инициируется глотком и начинается от мышц глотки, распространяясь в дистальном направлении до кардиального сфинктера. Вторичная перистальтика возникает в ответ на локальное раздражение слизистой оболочки дистальной трети пищевода, при растяжении его стенок. Она появляется, если первичная перистальтическая волна не смогла опорожнить пищевод. Вторичная перистальтическая волна не связана с глотанием и по форме манометрической кривой напоминает волны глотательных сокращений, отличаясь от них лишь меньшей амплитудой. Нарушения вторичной перистальтики пищевода являются одним из ведущих механизмов патогенеза ГЭРБ. Они отмечаются почти у половины больных ГЭРБ (49,4%), сопровождаются увеличением экспозиции хлористоводородной кислоты в пищеводе, вследствие чего увеличивают продолжительность химического клиренса пищевода. В связи с этим у пациентов с нарушением объемного эзофагеального клиренса изжога носит более выраженный и торпидный характер, чаще встречаются внепищеводные проявления ГЭРБ.

При пищеводе Барретта кишечная метаплазия неполного типа гистологически характеризуется появлением бокаловидных и «небокаловидных» клеток. Подобные клетки, если они имеют кишечный фенотип и содержат смесь сиаломуцинов и сульфомуцинов, можно считать основным признаком неполной кишечной метаплазии. В этих клетках выявляются сахаразы-изомальтаза, дипептидилпептидаза IV, а также цитокератины 7 и 20. Сахаразы-изомальтаза — специфический маркер эпителия Барретта. Подобные кишечные ферменты и цитокератины, и почти с такой же частотой, находят в аденокарциноме пищевода (Аруин Л.И., 1998).

#### *Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС*

В клинических проявлениях ГЭРБ по Монреальской классификации ГЭРБ выделяют (Vakil N. et al., 2006):

- пищеводные синдромы;
- синдромы повреждения пищевода;
- внепищеводные синдромы, связь которых с ГЭРБ доказана;
- внепищеводные синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается.

**К пищеводным синдромам** относят:

- типичный рефлюксный синдром, который проявляется изжогой или отрыжкой кислым;
- синдром рефлюксной боли в грудной клетке, характеризующийся болью за грудиной, ощущением кома за грудиной, одинофагией (болью при глотании).

**Синдромы повреждения пищевода** включают:

- рефлюкс-эзофагит;
- рефлюксную стриктуру;

- пищевод Барретта;
- аденокарциному пищевода.

Данные синдромы нередко сопровождают симптомы тревоги:

- дисфагия (нарушения глотания);
- анемия, желудочно-кишечное кровотечение;
- анорексия и немотивированное похудание;
- лихорадка.

**К внепищеводным синдромам** (связь которых с ГЭРБ доказана) относят:

- синдром рефлюксного кашля;
- синдром рефлюксного ларингита;
- синдром рефлюксной астмы;
- синдром рефлюксного кариеса.

**Внепищеводные синдромы** (связь которых с ГЭРБ предполагается) включают:

- фарингит;
- синусит;
- идиопатический легочный фиброз;
- рецидивирующий средний отит.

Ведущим симптомом, встречающимся у 75–85% больных ГЭРБ, считается изжога. Отрыжка кислым, горьким или пищей как один из ведущих симптомов ГЭРБ встречается более чем у половины больных. Дисфагия (нарушения глотания), иногда сопровождающаяся одинофагией (болью при глотании), наблюдается почти у 20% пациентов ГЭРБ. Наличие дисфагии обычно связано с более длительным анамнезом заболевания. Характерной особенностью данного симптома при ГЭРБ является его перемежающийся характер.

Одним из симптомов ГЭРБ является боль в эпигастральной области, появляющаяся в проекции мечевидного отростка вскоре после еды и усиливающаяся при наклонах.

ГЭРБ может являться причиной болевого синдрома в грудной клетке у пациентов с неизменными коронарными артериями, а также привести к возникновению экстрасистолии и нарушениям внутрисердечной проводимости в результате инициации эзофагокардиального рефлекса.

Большинство авторов придерживаются мнения об отсутствии связи тяжести заболевания с выраженностью внепищеводных синдромов, которые могут иметь место и при эндоскопически негативном течении заболевания.

Характерно, что в большинстве случаев субъективная выраженность симптоматики ГЭРБ не соответствует степени эзофагита. Кроме того, наряду с симптоматичными формами существуют малосимптомные (латентные) формы ГЭРБ.

Существуют объективные трудности в клинической диагностике осложнения ГЭРБ — пищевода Барретта. Некоторые исследователи признают, что клиническими стигмами появления пищевода Барретта являются длительность заболевания, мужской пол, изжога, ночная боль и одинофагия (Gerson L.V. и др., 2001).

Многообразие пищеводных и внепищеводных клинических проявлений ГЭРБ в некоторых случаях существенно затрудняет ее диагностику. Именно данный факт определяет широкий спектр диагностических методов, используемых для верификации ГЭРБ и ее осложнений.

Для диагностики ГЭРБ используются:

- эзофагогастродуоденоскопия;
- длительное интраэзофагеальное рН-мониторирование;
- эзофагеальная манометрия;
- импедансометрия пищевода;
- рентгенологическое исследование пищевода;
- билиметрия;
- эндоскопическая ультрасонография;
- радиоизотопное исследование пищевода.

Первичным методом инструментальной диагностики ГЭРБ является эндоскопический, с помощью которого можно выявить наличие рефлюкс-эзофагита, оценить степень его тяжести и осуществить забор материала для гистологического и бактериоскопического исследования.

В настоящее время ГЭРБ разделяют на неэрозивную и эрозивную форму заболевания. Видимые повреждения слизистой оболочки (эрозия или язва) — главный критерий эндоскопической диагностики рефлюкс-эзофагита и определения его тяжести. По результатам большинства научных консенсусов, так называемые минимальные (поверхностные, катаральные, гиперемия и др.) изменения слизистой оболочки не могут использоваться как классификационные критерии, так как обладают недостаточной воспроизводимостью. Исследования, выполненные на принципах доказательной медицины, показывают, что они не могут быть признаками рефлюкс-эзофагита.

По степени распространенности эрозивных изменений СОП в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией ГЭРБ (1997) различают 4 степени рефлюкс-эзофагита:

А — дефект слизистой менее 5 мм;

В — дефекты слизистой больше 5 мм, не выходящие за пределы 2 складок СОП;

С — дефекты слизистой, выходящие за пределы 2 складок слизистой, но захватывающие менее 75% окружности СОП;

Д — дефекты слизистой, захватывающие более 75% окружности СОП.

В 2004 г., группой экспертов по изучению пищевода Барретта были представлены рекомендации по совершенствованию эндоскопической диагностики пищевода Барретта (Sharma et al., 2006). Основной целью данных рекомендаций является повышение доказательности эндоскопического диагноза пищевода Барретта и оптимизация выбора мест прицельной биопсии для морфологической верификации пищевода Барретта. На основании Пражских критериев имеется реальная возможность определения ориентиров, необходимых для правильного определения протяженности метаплазированного цилиндрического эпителия и доказательной эндоскопической диагностики пищевода Барретта (рис. 2.22).

При формировании эндоскопического диагноза чрезвычайно важно правильно верифицировать:

- уровень пищеводно-желудочного перехода, места, где анатомически оканчивается пищевод и начинается желудок;
- хиатус, или пищеводное отверстие диафрагмы;
- протяженность циркулярной метаплазии слизистой оболочки пищевода;
- максимальную протяженность «языков» цилиндрического эпителия.



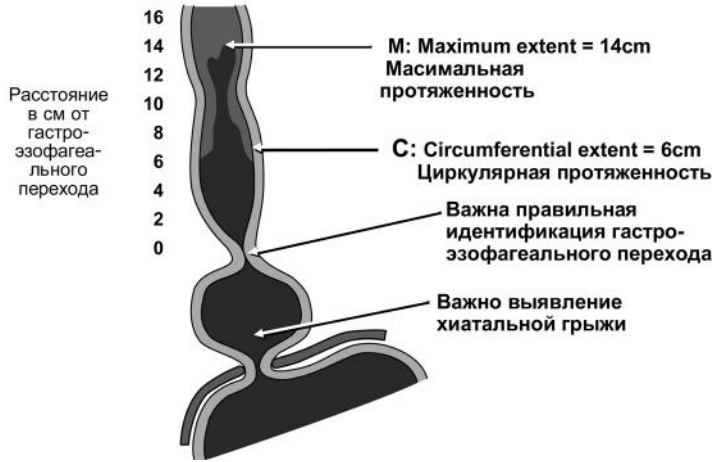


Рис. 2.22. Распространенность пищевода Барретта оценивается Пражскими критериями С&М (2004 г.). В данном случае диагноз пациента: пищевод Барретта, С6/М14

При пищеводе Барретта происходит смещение вверх Z-линии (линии перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический желудочный) относительно пищеводно-желудочного перехода. При этом Z-линия становится проксимальным, а пищеводно-желудочный переход дистальным уровнем цилиндрической метаплазии в пищеводе. Следовательно, определение уровня пищеводно-желудочного перехода необходимо для оценки истинной длины распространения сегмента пищеводно-желудочного перехода. В соответствии с Пражскими критериями эндоскопической оценки пищевода Барретта рекомендовано определять пищеводно-желудочный переход по проксимальному уровню желудочных складок.

Одним из достоинств Пражских рекомендаций по диагностике пищевода Барретта является введение критериев «С» и «М». Учитывая расстояние до циркулярного охвата Z-линией пищевода и максимально удаленной точки наиболее протяженного «языка» эти критерии позволяют более точно описать распространенность цилиндрического эпителия слизистой оболочки пищевода, повышая вероятность выявления специализированной кишечной метаплазии и дисплазии.

Прямую зависимость между распространенностью специализированной кишечной метаплазии и длиной соответствующего сегмента цилиндрического эпителия слизистой оболочки дистального отдела пищевода отмечают многие исследователи. S. Oberg и соавт. (1999) обнаружили, что если протяженность цилиндрического эпителия составляет не более 0,5 см, то специализированную кишечную метаплазию в его пределах можно выявить в 12% случаев. При длине сегмента пищевода Барретта до 3 см частота выявляемости специализированной кишечной метаплазии увеличивается до 50%, а при длине более 3 см — будет идентифицирована почти в 100% случаев (Menke-Pluymers M.B. et al., 1993).

Для лучшего выявления пре- и неопластических изменений СОЖ и выбора участков для прицельной биопсии используют методы хромоэзофагоскопии: нанесение

на слизистую оболочку красящих веществ, по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани. Использование хромоэзофагоскопии позволяет выявить метапластические и диспластические изменения эпителия пищевода, что особенно важно у пациентов с пищеводом Барретта. В качестве витальных красителей для эндоскопической диагностики пищевода Барретта применяются растворы Люголя, метиленового синего, индигокармина, толуидинового синего, уксусной кислоты.

**Фиброгастроскопия в режиме NBI (Narrow Band Imaging)** — эндоскопическая оптическая технология повышения качества изображения, использующая узкоспектральное освещение слизистой оболочки, увеличивающая вследствие этого контрастность восприятия сосудистого русла на поверхности слизистой оболочки. NBI использует оптическое явление, при котором глубина проникновения света в ткани зависит от длины волны; чем короче длина волны, тем проникновение более поверхностно (рис. 2.23).

Метод позволяет наблюдать биологическую ткань в узкоспектральном свете, который полностью поглощается кровью и не распространяется вокруг, в отличие от обычного света широкого диапазона. Так, оптимальная длина волны для выявления капилляров, находящихся поверхностно в слизистой составляет 415 нм, а для вен, располагающихся глубже относительно поверхности слизистой оболочки, — 540 нм. Капиллярные кровеносные сосуды на поверхности при наблюдении в NBI воспринимаются в коричневатом цвете, а сосуды в более глубокой части воспринимаются в голубом оттенке (Singh R. et al., 2008).

Применение режима NBI при исследованиях верхних отделов желудочно-кишечного тракта помогает обнаружить очаги кишечной метаплазии, а также идентифицировать рисунок, характерный для пищеводно-желудочного перехода, что является неоценимым диагностическим методом при пищеводе Барретта. Оценка структуры микрососудистого рисунка дает возможность определять зоны с дисплазией высокой степени и выявлять злокачественные поражения на ранней стадии, в том числе carcinoma in situ (Lambert R. et al., 2007).

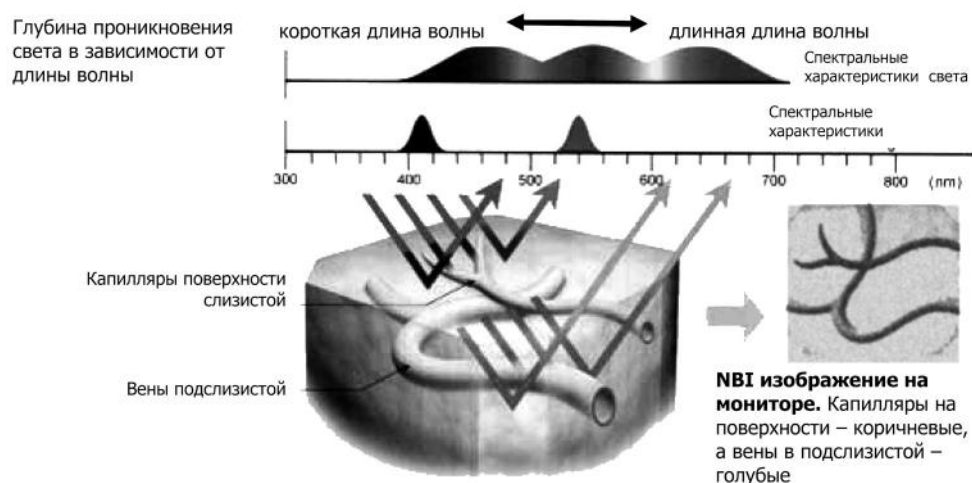


Рис. 2.23. Принцип формирования изображения при эндоскопии в режиме NBI

Во многих опухолях плотность кровеносных сосудов в поверхностном слое слизистой оболочки становится высокой. Так, например, в случае карциномы в многослойном плоском эпителии пищевода расширение, извилистость и изменение формы внутриэпителиальных папиллярных капиллярных петель *intrapapillary capillary loop* (IPCL) являются характерной особенностью данной патологии и при NBI воспринимаются как коричневатые пятна.

Наряду с контрастированием мелких кровеносных сосудов при NBI улучшается изображение структуры слизистой оболочки, обеспечивая отличную визуализацию поверхностных деталей слизистой оболочки. Так, узкоспектральная эндоскопия обеспечивает детальное исследование микроархитектоники слизистой оболочки в зоне сегмента цилиндроклеточной метаплазии, и с помощью этой методики определены 5 типов рисунка слизистой оболочки, соответствующие типу эпителия в сегменте цилиндроклеточной метаплазии, что актуально для диагностики пищевода Барретта.

Комбинированное применение увеличительной (X80-150) и NBI эндоскопии позволило разработать и апробировать на практике классификацию структурных изменений ямочного рисунка (*pit pattern*) слизистой оболочки пищеварительного тракта с выделением 5 типов (Imai Y. et al., 2001):

- 1/круглые ямки — норма;
- 2/астероидные ямки — норма;
- 3s/маленькие тубулярные или круглые ямки;
- 3l/тубулярные и маленькие вытянутые ямки;
- 4/древовидные или извитые ямки;
- 5i/нерегулярные структуры ямок;
- 5n/потеря или уменьшение ямок с аморфной структурой.

Типы 3s, 3l и 4 характерны для очагов дисплазии I, II и III, тип 5i — указывает на высокую вероятность раннего рака с внутрислизистой инвазией (m, sm1) и возможностью эндоскопического лечения, тип 5n — характерен для инвазивного рака (sm2, 3) с высоким риском метастазирования. В данном случае показана хирургическая операция независимо от размера первичной опухоли.

Одним из перспективных методов выявления в пищеводе злокачественных образований является флюоресцентная эндоскопическая диагностика. Она основана на преимущественном накоплении в злокачественной опухоли определенных веществ (фотосенсибилизаторов), которые под воздействием определенной длины волны светового спектра начинают усиленно флюоресцировать (Endlicher E. et al., 2001).

Биопсия СОП имеет определяющее значение для верификации пищевода Барретта и выявления возможных неопластических изменений. Высокоинформативной методикой выявления дисплазии слизистой оболочки пищевода является множественная 4-квadrантная биопсия с интервалом в 1 см. Однако она трудоемка для врача, тяжела для пациента. Поэтому ее применение целесообразно в случаях невозможности использования высокотехнологичных современных методик магнификационной и узкоспектральной эндоскопии с прицельной биопсией.

Эндоскопическая оптическая когерентная томография применяется для диагностики дисплазии, раннего рака с целью определения степени инвазии стенки опухоли. Сканирование выполняется с помощью зонда, который вводится в пи-

щевод через канал эндоскопа во время эндоскопического исследования. В качестве зондирующего излучения используется свет ближнего инфракрасного диапазона низкой интенсивности. Оценка отраженного рассеянного света в двух плоскостях позволяет получить компьютерное изображение слизистой и подслизистого слоя с высокой разрешающей способностью (Poneros J.M. et al., 2001).

Длительная (24-, 48-часовая) рН-метрия пищевода позволяет судить о частоте, продолжительности и выраженности гастроэзофагеального рефлюкса. Это исследование обеспечивает получение достоверной информации о связи рефлюксных симптомов с колебаниями внутрипищеводного рН. Наибольшей ценностью длительное интраэзофагеальное рН-мониторирование обладает при атипичных формах заболевания. Его проводят для верификации некардиальной боли за грудиной, при хроническом кашле и предполагаемой легочной аспирации желудочного содержимого, а также при рефрактерности пациента к проводимому лечению и подготовке больного к антирефлюксной операции. В норме рН в пищеводе составляет 5,5–7,0, а достоверным критерием гастроэзофагеального рефлюкса считается снижение рН ниже 4. Критерием патологического гастроэзофагеального рефлюкса считается частота эпизодов рефлюкса более 50 в сутки и суммарная продолжительность рефлюксов в течение суток, превышающая 4,7% от всего периода наблюдения.

Импедансометрия является одним из наиболее перспективных методов исследования моторики пищевода. Этот метод основан на динамическом измерении импеданса (комплексного электрического сопротивления) внутренней среды органа, которое изменяется при колебаниях размеров внутриполостного пространства. Основным преимуществом импедансометрии, в отличие от рН-метрии, является возможность регистрации нейтральных и щелочных рефлюксов. Метод основан на динамическом исследовании колебаний стенки органа, в отличие от манометрии, при которой основным регистрирующимся параметром является сила сокращения стенки органа.

Эзофагеальная манометрия позволяет исследовать тонус нижнего пищеводного сфинктера и перистальтику пищевода. Он позволяет регистрировать давление в различных отделах пищевода, во время дыхания и глотания, а также оценивать характер перистальтических волн. Давление в пределах 15–30 мм рт. ст. соответствует норме, снижение менее 10 мм рт. ст. свидетельствует о грубой патологии нижнего пищеводного сфинктера, от 10 до 15 мм рт. ст. — о его недостаточности, а выше 30 мм рт. ст. — об ахалазии пищевода.

Рентгенологическое исследование с контрастированием при горизонтальном положении больного целесообразно при выраженных степенях рефлюкс-эзофагита, наличии осложнений ГЭРБ. Оно позволяет оценить пропульсивную способность пищевода, дискинетические изменения, выявить наличие язв, стриктур аденокарциномы пищевода. Кроме того, рентгенологическое исследование пищевода является информативным методом подтверждения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

В диагностике ГЭРБ также используются такие методы, как билиметрия и сцинтиграфия. Билиметрия позволяет верифицировать щелочные (желчные) рефлюксы. Этот метод основан на интрапищеводной спектрофотометрии рефлюксата, он позволяет выявлять билирубин желчи по характерному пику абсорбции с длинной вол-

ны 453 нм. Сцинтиграфия же выявляет нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода и желудка, позволяет неинвазивно выявлять дуодено-гастроэзофагеальные рефлюксы.

Применение ультрасонографии в диагностике раннего рака с использованием специальных эндоскопических ультразвуковых зондов или эндоскопов позволяет четко верифицировать все слои стенки, наличие в них и характер опухолевого процесса, степень инвазии, состояние регионарных лимфоузлов, а также определять наличие патологических образований вокруг органа. При проведении эндоскопической сонографии аденокарцинома пищевода выявляется в 89% случаев, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов — в 75% (Manabe N. et al., 2002).

Биопсия слизистой оболочки пищевода имеет важное значение для верификации пищевода Барретта и уточнения характера метаплазии. В то же время ее возможности ограничены в диагностике и прогностической оценке ГЭРБ. Высокоинформативной методикой выявления дисплазии слизистой оболочки пищевода является множественная 4-квadrантная биопсия с интервалом в 1 см.

В некоторых случаях для диагностики ГЭРБ проводится так называемый омега-празоловый тест. Он заключается в оценке регрессии клинических проявлений заболевания на фоне 7-дневного ежедневного приема 40 мг омега-празола.

#### *Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС*

#### **Препараты, используемые для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

Лечение ГЭРБ направлено на кислотосупрессию, нормализацию пищеводно-желудочной моторики и цитопротекцию. Оно включает коррекцию диеты и образа жизни, прием антацидов, прокинетики и антисекреторных препаратов.

Изменение образа жизни является важной составляющей лечения больных ГЭРБ. Оно включает:

- Соблюдение диеты и режима питания, ограничение потребления продуктов, снижающих давление нижнего пищеводного сфинктера и оказывающих раздражающее действие (жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые и др.).

- Исключение обильного приема пищи. Большая часть суточного рациона должна быть отнесена на первую половину дня. Исключение поздних и ночных приемов пищи.

- Прекращение курения.

- После приема пищи не ложиться, не работать в наклонном положении в течение 1,5–2 часов.

- Снижение массы тела, если она избыточна, избегать тесной одежды, тугих поясов.

- Исключение переизбытка, в день не менее 4–5 небольших приемов пищи.

- Профилактику запоров.

- Осторожный, только по назначению врача, прием лекарственных средств, оказывающих отрицательное влияние на моторику пищевода и тонус кардиального жома (продолжительные нитраты, антагонисты кальция, теофиллин и др.), повреждающих слизистую оболочку пищевода и желудка (аспирин, НПВС и др.).

- При необходимости сон с приподнятым головным концом кровати.

Безусловно, данные рекомендации в некоторых ситуациях имеют большое значение, но нельзя переоценивать роль диеты и изменения образа жизни в лечении ГЭРБ. Прекращение приема алкоголя и пищевых продуктов, провоцирующих симптомы рефлюкса, приводит к симптоматическому эффекту и в большинстве случаев не приводит к заживлению язв и эрозий СОП. Модификация образа жизни также обладает незначительным клиническим эффектом, по сравнению с терапией антисекреторными препаратами.

Прекращение курения в некоторых случаях оказывает положительное влияние на течение ГЭРБ и влияет на эффективность ее лечения. Установлено, что сигаретный дым вызывает индукцию ферментов цитохрома P450, приводит к ускорению метаболизма ингибиторов протонной помпы и вследствие этого к ослаблению их антисекреторных эффектов (Suzuki T. et al., 2007).

Препаратами симптоматического лечения ГЭРБ считаются антациды. У части пациентов они эффективно купируют проявления ГЭРБ, но играют минимальную роль в лечении рефлюкс-эзофагита. Антациды — группа лекарственных средств, содержащих в своем составе соли алюминия, магния, кальция, которые нейтрализуют соляную кислоту. Помимо этого, антациды способны адсорбировать пепсин, фосфолипазу А, желчные кислоты и лизолецитин, входящие в состав желчи и обладающие повреждающим действием на эпителий желудка и пищевода. Антациды при лечении ГЭРБ назначаются с целью снижения кислотно-протеолитической агрессии желудочного сока и кишечного содержимого.

Наиболее удобной фармацевтической формой для лечения ГЭРБ являются гели (альмагель, мааолокс, фосфалюгель и др.). Целесообразно применять антациды, содержащие альгиновую кислоту. К таким препаратам относятся топалкан (топаал), гавискон, которые наряду с гидрооксидом алюминия и карбонатом магния содержат альгиновую кислоту. Последняя образует пенную антацидную взвесь, плавающую на поверхности желудочного содержимого, которая при попадании в пищевод оказывает лечебное действие. Обычно препараты назначают 3 раза в день через 40–60 мин после приема пищи, когда чаще всего возникают изжога и ретростеральные боли, а также на ночь.

Препаратами патогенетического лечения ГЭРБ считаются прокинетики, так как они устраняют непосредственную причину гастроэзофагеального рефлюкса — пищеводно-желудочную дисмоторику. Они нормализуют моторику верхних отделов пищеварительного тракта, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, пилорического сфинктера, усиливают перистальтику пищевода, желудка, 12-перстной кишки. Особенно показаны прокинетики для лечения ГЭРБ, развившейся на фоне системной склеродермии, сахарного диабета, сопровождающейся внепищеводными проявлениями. Кроме того, они устраняют симптомы, нередко сопутствующей ГЭРБ желудочной диспепсии.

К прокинетикам относят группу фармакологических препаратов, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов усиливают двигательную, прежде всего пропульсивную активность желудочно-кишечного тракта.

Основные физиологические эффекты прокинетиков:

- повышение тонуса нижнепищеводного сфинктера;
- повышение эвакуаторной функции желудка;



- нормализация соотношения фаз мигрирующего моторного комплекса;
- повышение антродуоденальной координации;
- повышение продуктивной перистальтики кишки;
- повышение сократительной способности желчного пузыря.

Чрезвычайно важно, что прокинетики предотвращают не только кислый, но также нейтральный, и желчный («щелочной») гастроэзофагеальные рефлюксы, в то время как атисекреторные препараты эффективны лишь в условиях сохраненной и повышенной секреторной функции желудка.

Прокинетики показаны больным ГЭРБ при стойком дуоденогастральном рефлюксе, особенно при послеоперационном рефлюкс-гастрите (после резекции желудка, пилоропластики и т. д.). Они должны использоваться и при атисекреторной терапии у данного контингента больных. Это обусловлено тем, что в кислой среде желчные кислоты (компонент рефлюксата при дуоденогастральном рефлюксе) преципитируют в желудочном соке, чем минимизируется их повреждающее действие на СОП. При назначении атисекреторных препаратов в условиях желудочной гипои анацидности желчные кислоты попадают через желудок в пищевод, повреждая СОП.

В табл. 2.41 представлены используемые в России в настоящее время прокинетики, их механизмы действия и физиологические эффекты.

Одним из первых препаратов этой группы был блокатор центральных и периферических  $D_2$ -дофаминовых рецепторов — метоклопрамид. Препарат повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет эвакуацию содержимого желудка, положительно влияет на пищеводный клиренс и снижает гастроэзофагеальный рефлюкс. Блокируя центральные дофаминовые рецепторы, метоклопрамид воздействует на рвотный центр и центр регулирования желудочно-кишечной моторики. К существенным недостаткам метоклопрамида следует отнести его центральное действие (так называемые экстрапирамидные эффекты: головную боль, бессонницу, слабость, импотенцию, гинекомастию и т. д.).

В последнее время наряду с метоклопрамидом для лечения ГЭРБ используется домперидон, который является антагонистом преимущественно периферических  $D_2$ -дофаминовых рецепторов. Эффективность домперидона как прокинетического агента превышает таковую метоклопрамида, к тому же препарат в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер и у пациентов реже возникают побочные эффекты (гинекомастия, галакторея, нарушение менструального цикла и пр.).

По результатам нашего опыта лечения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС признано, что наиболее эффективным препаратом при лечении ГЭРБ является гастроинтестинальный прокинетик — итоприд (Ганатон), восстанавливающий гастроинтестинальный тонус и координацию моторики. Препарат обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

Итоприд обладает двойным механизмом действия (рис. 2.24), обеспечивая:

- блокаду  $D_2$ -дофаминовых рецепторов в районе парасимпатического нервного окончания, вызывая увеличение высвобождения ацетилхолина;
- ингибирование ацетилхолинэстеразы гладких мышц ЖКТ, препятствуя его деградации.

Все это в конечном итоге усиливает пропульсивную моторику желудка, ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат обладает противорвотным действием, которое



Механизмы действия и физиологические эффекты прокинетики, используемых в России

Препарат	Итоприд	Метоклопрамид	Домперидон
Механизм действия	Двойной: ингибирование ацетилхолинэстеразы и блокада D <sub>2</sub> -дофаминовых рецепторов в области парасимпатического нервного окончания	Двойной: блокада центральных и периферических D <sub>2</sub> -дофаминовых рецепторов и агонист 5-НТ <sub>4</sub> -серотониновых рецепторов	Одинарный: блокада периферических и центральных D <sub>2</sub> -дофаминовых рецепторов
Противорвотное действие	Умеренное	Выраженное	Умеренное
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Часто	Редко
Возможность лекарственного взаимодействия	Нет	Да	Да
Возможность повышения уровня пролактина	Нет	Да	Да

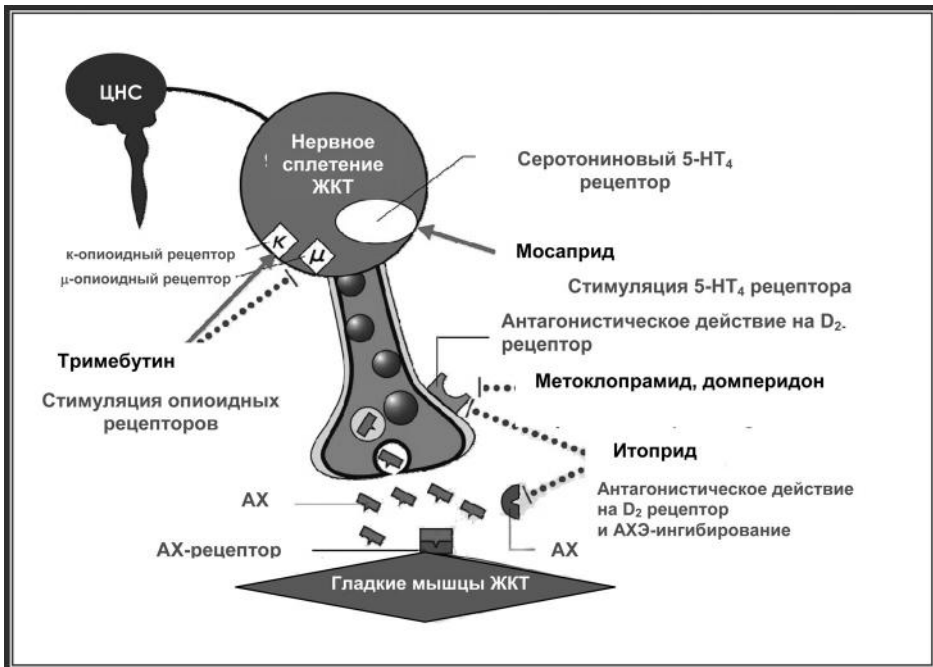


Рис. 2.24. Механизмы действия современных прокинетиков

реализуется благодаря взаимодействию с  $D_2$ -дофаминовыми хеморецепторами триггерной зоны.

Взрослым назначают внутрь по 1 таблетке препарата Ганатон 50 мг 3 раза в сутки до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг.

Чрезвычайно важно, что метаболизм итоприда позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме лекарственных препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450.

В Японии, где итоприд применяется с 1995 г., он зарекомендовал себя как препарат, характеризующийся хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Результаты применения этого препарата более чем у 10 млн больных не выявили ни одного случая удлинения интервала  $Q-T$ . При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

Итоприд выгодно отличается от остальных прокинетики сочетанием двойного механизма действия (ингибирование  $D_2$ -рецепторов и ингибирование ацетилхолинэстеразы) и отсутствием серьезных побочных эффектов, характерных для других препаратов: метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала  $Q-T$ ). Итоприда гидрохлорид рассматривается как препарат первой линии в лечении двигательных нарушений пищевода и желудка.

Ведущим направлением фармакотерапии ГЭРБ считается подавление секреции хлористоводородной кислоты. Для этой цели используются ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол.

$H_2$ -гистаминовые блокаторы практически не используются для курсового лечения ГЭРБ, ввиду снижения их антисекреторной активности при длительном приеме. Кроме того, их отличает менее выраженный антисекреторный эффект. ИПП, по сравнению с фамотидином, обеспечивают более быстрое заживление эзофагита и уменьшение субъективных признаков заболевания.

При сравнительной оценке эффективности лансопразола, рабепразола, пантопразола, ранитидина и плацебо продемонстрирована одинаковая эффективность всех ИПП в отношении купирования симптомов, частоты эпителизации эрозий и частоты рецидивов. При этом все ИПП превосходят по эффективности ранитидин и плацебо (Cago J. et al., 2001).

Ингибиторы  $H^+-K^+$ -АТФазы, или ИПП, являются группой препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне мембраны париетальных клеток. Все эти препараты могут в течение 24 часов блокировать выделение соляной кислоты, независимо от вида стимуляции, к ним не появляется толерантность.

Являясь слабыми основаниями, ингибиторы протонного насоса накапливаются в канальцах париетальных клеток, где рН может достигать значений ниже 1,0. Поступая в организм человека, они проходят определенный путь активации: в канальцах париетальных клеток происходит их превращение в тетрациклический сульфенамид.

Активация препарата пропорциональна величине рН: рабепразол > омепразол = лансопразол > пантопразол. При рН, равной 5,0, пантопразол, по сравнению с другими ингибиторами протонного насоса, наиболее химически стабилен и слабее всего активируется.

Ингибиторы протонного насоса существенно различаются по своей биодоступности. Так, биодоступность омепразола несколько снижается при повторном при-

еме, эзомепразола возрастает, а пантопризола, лансопризола и рабеппризола не меняется во времени. Достаточно высокой биодоступностью характеризуется пантопризол. При этом важно, что прием пищи и антацидов на биодоступность этих препаратов не влияет. Все ингибиторы протонного насоса в крови более чем на 95% связаны с белками плазмы.

Одним из важнейших критериев эффективности ИПП является быстрая активизация основного вещества, быстрое начало действия. Эзомеппризол в дозе 20 мг обеспечивает лучшее снижение желудочной секреции в первые 6 часов 1-го дня применения по сравнению с рабеппризолом в дозе 20 мг, а также обладает более длительным по сравнению с рабеппризолом действием в течение суток после прекращения приема препарата (Морозов С.В. и др., 2003).

По сравнению с эзомеппризолом пантопризол быстрее купирует симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Так, симптомы заболевания, беспокоящие больных в дневное время, проходили в среднем на 3–7-е сутки лечения при применении пантопризола и на 5,9-е сутки при применении эзомеппризола ( $P = 0,034$ ), а в течение ночи — на 1,7-е и 3,5-е сутки соответственно (Бельмер С.В., 2009).

Исследование G. Keith и соавт. (2006) на здоровых добровольцах показало, что лансопризол 30 мг подавляет кислотность быстрее, чем рабеппризол 20 мг. Среднее внутрижелудочное значение pH и процент времени с  $\text{pH} > 4$  были достоверно значительно выше в течение первых 5 часов после приема 30 мг лансопризола по сравнению с 20 мг рабеппризола. Время достижения максимальной концентрации ( $t_{\text{max}}$ ) после приема 30 мг лансопризола (1,6 ч) было меньше, чем после приема 20 мг рабеппризола (4,0 ч), как на 1-й, так и на 5-й день. Эти результаты свидетельствуют о более медленном растворении таблеток рабеппризола в желудке по сравнению с быстрым высвобождением покрытых кишечнорастворимой оболочкой микросфер лансопризола. Капсулы Лансоптола (лансопризола) растворяются еще быстрее оригинальных за счет усовершенствования фирмой «КРКА» этого процесса.

Лансопризол обладает более выраженным эффектом, по сравнению с рабеппризолом, в течение первых пяти часов после первой и повторной доз. Более быстрое начало действия лансопризола дает ему преимущество перед рабеппризолом в начале лечения и при лечении «по требованию» (Keith G. et al., 2006).

Важнейшим требованием к современным ИПП является сведение к минимуму взаимодействия с системой цитохрома P450. Метаболизм ингибиторов протонного насоса происходит главным образом в печени при участии цитохрома P450. Ключевыми изоферментами в дезактивации ингибиторов протонного насоса являются:

- CYP2C19.

- CYP3A4 (Сродство омепризола к CYP3A4 в 10 раз ниже, чем к CYP2C19). Меньшее сродство к CYP2C19 и CYP3A4 по сравнению с другими ИПП, имеет пантопризол. Он трансформируется в основном под влиянием сульфотрансферазы — фермента, не относящегося к системе цитохрома P450.

- CYP2D6 (омепризол является слабым, а лансопризол сильным ингибитором).

- CYP2C9.

Данные ферменты обеспечивают процессы гидроксирования и деалкилирования. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма преимущественно с мочой (на 80%).

Пантопразол составляет исключение, так как его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, а путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает его незначительное влияние на метаболизм других лекарственных препаратов. С этим же связана постоянная величина его биодоступности после первого применения. Особый путь метаболизма имеет также рабепразол. Клиренс омепразола и эзомепразола значительно ниже, чем у других ингибиторов протонного насоса. С этим связано нарастание биодоступности омепразола и его стереоизомера эзомепразола.

В настоящее время установлено, что эффективность антисекреторного эффекта ИПП в значительной степени обусловлена вариабельностью гена одного из основных ферментов цитохрома P450 — CYP2C19. По скорости метаболизма ИПП среди популяции выделяют:

- НоЕМ — гомозигот, обе аллели гена у которых нормальны — метаболизм ИПП осуществляется быстро (быстрые инактиваторы);
- НетЕМ — гетерозигот, одна из аллелей гена — мутировала, характеризуются промежуточной скоростью метаболизма ИПП;
- РМ — гомозигот, у которых мутантны обе аллели гена (m1/m1, m2/m2 или m1/m2) — медленные инактиваторы.

Подавляющее большинство россиян по фармакогенетике относятся к типу homEM — «быстрым метаболизаторам» (табл. 2.42).

Эффект омепразола на интрагастральный рН у лиц с различным генотипом CYP2C19 представлен в табл. 2.43.

Лансопразол (30 мг) у быстрых метаболизаторов характеризуется более высокой концентрацией в сыворотке крови, более быстрым наступлением кислотосупрессивного эффекта, чем 10 мг рабепразола (Yamagishi H. et al., 2008).

Эффективность лекарственных средств может быть повышена выделением из смеси S- и R-форм препарата S-формы, устойчивой к метаболизму в печени. Так, известной S-формой омепразола является препарат эзомепразол. Представлялось,

Таблица 2.42

**Частота генотипа РМ (медленных инактиваторов) CYP2C19 в различных расовых группах  
(по: Р.Ж. Wedlund, 2000; И.В. Маеву, 2006)**

Расовые группы	Частота выявления медленных инактиваторов (РМ), %
Россия	1–2
Турки	1,0
Немцы	1,8
Темнокожие	3,9
Индусы	14,2
Китайцы	14,3
Корейцы	14,0
Японцы	21,3
Вануату, Тихоокеанские острова	61

**Интрагастральный рН, AUC (площадь распределения под кривой) на фоне приема омепразола у лиц с различным генотипом CYP2C19 (Furuta et al., 1999)**

Генотип	Интрагастральный рН после лечения	Омепразол AUC (нг·ч/мл)	Метаболическое отношение (омепразол/5-ОН)
Гомозиготы EM	2,04–2,14	421	0,52
Гетерозиготы EM	1,60–3,30	1403	1,83
Медленные инактиваторы PM	1,58–4,47	5109	13,7

что он будет более эффективен по сравнению со стандартным омепразолом в отношении кислотоподавления и лишен присущих тому отрицательных свойств. Однако убедительных клинических данных о преимуществе эзомепразола перед другими ИПП в купировании клинических проявлений ГЭРБ и антисекреторном эффекте не получено. Известно, что лансопризол и эзомепразол одинаково эффективны в купировании изжоги с 1-го по 14-й день лечения (Chey W. et al., 2003).

ТВ целом, при длительном приеме большинства ИПП после их отмены не развивается синдром «рикошета». В то же время датскими учеными в 2009 г. выявлены подобные эффекты у некоторых ИПП. Они провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (включающее 60 добровольцев) для изучения вопроса о возможности развития синдрома «рикошета» кислотной гиперсекреции после прекращения 8-недельного курса ИПП. Для большей уверенности в том, что развитие клинических симптомов после отмены ИПП связано с синдромом «рикошета» кислотной гиперсекреции, а не с рецидивом имеющегося заболевания, в качестве участников приглашались практически здоровые добровольцы.

После завершения 8-недельного курса эзомепразола у значительной части прежде бессимптомных практически здоровых добровольцев достоверно чаще отмечались изжога, отрыжка кислым, симптомы желудочной диспепсии (Reimer C. et al., 2009), что возможно связано с развившейся у них гипергастринемией.

Показано, что применение S-формы пантопризола в дозе 20 мг достоверно более эффективно купирует симптомы и эндоскопические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, по сравнению с обычным рацемическим пантопризолом в дозе 40 мг, что обуславливает перспективность его применения.

В настоящее время установлено, что эрадикация НР не вызывает и не усиливает симптомы ГЭРБ, не приводит к ремиссии и не позволяет предупредить ее рецидивы (Malfetheriner P. et al., 2007). При этом чрезвычайно важно, что она предотвращает развитие атрофии СОЖ у пациентов, длительно применяющих ИПП для лечения ГЭРБ, на фоне НР-ассоциированного гастрита. Так, в исследовании E.J. Kuipers и соавт. (1996) установлено, что при наличии хеликобактерной инфекции ежегодный рост развития атрофического гастрита на фоне постоянного приема ингибитора протонной помпы составляет 6,1%. Таким образом, эрадикационная терапия при длительном лечении ГЭРБ предотвращает развитие атрофического гастрита, который является триггером для каскада последующих возможных пренеопластических изменений СОЖ, на фоне хеликобактериоза.

### Тактика лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Современные основные принципы лечения больных ГЭРБ сформулированы в рекомендациях, разработанных в 2007 г. на международном форуме, который состоялся в Швейцарии в г. Гштад. Основные положения данного документа базируются на позициях медицины, основанной на доказательствах.

Согласно данным рекомендациям, выделяют три этапа оказания помощи (рис. 2.25): первый — самолечение; второй — врач общей практики; третий — гастроэнтеролог.

При наличии у пациента типичных симптомов ГЭРБ не чаще 1 раза в неделю (эпизодических жалоб) возможен самостоятельный прием лекарственных средств. При этом используются препараты безрецептурного отпуска: антациды (включая альгинаты), прокинетики, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ИПП.

Как считают эксперты, наиболее приемлемым вариантом на этапе самолечения может быть использование антацидов или альгинатов (рис. 2.26). В то же время установлено, что антациды целесообразно использовать при эндоскопически негативной форме заболевания, а при лечении рефлюкс-эзофагита их эффективность минимальна (Dent J. et al., 1999).

При неэффективности самолечения или в случае частого (более 2 раз в неделю) возникновения симптомов ГЭРБ, пациент обращается к врачу общей практики (рис. 2.27). Врач общей практики оценивает симптомы пациента, его образ жизни, исключает другую патологию, симптомы тревоги и оптимизирует терапию ГЭРБ. При этом он не проводит какие-либо диагностические исследования.

При выборе тактики ведения больных ГЭРБ врач общей практики может по своему усмотрению либо оптимизировать и продолжить ранее проводившуюся терапию, либо назначить ИПП с или без адьювантной терапии (прокинетики, антациды). Согласно новому алгоритму, рекомендуют первоначально использовать препараты из группы антацидов или альгинатов и только при необходимости назначать комбинированную терапию.

Кроме назначения препаратов врач общей практики должен рекомендовать пациенту изменить некоторые пищевые привычки: уменьшить количество пищи, принимаемой за один прием, не ложиться сразу после еды, спать с поднятым головным концом кровати, не курить, не злоупотреблять алкоголем, не употреблять жирную,



Рис. 2.25. Новый алгоритм лечения ГЭРБ по: Tytgat G. et al. (2007)

# Самопомощь

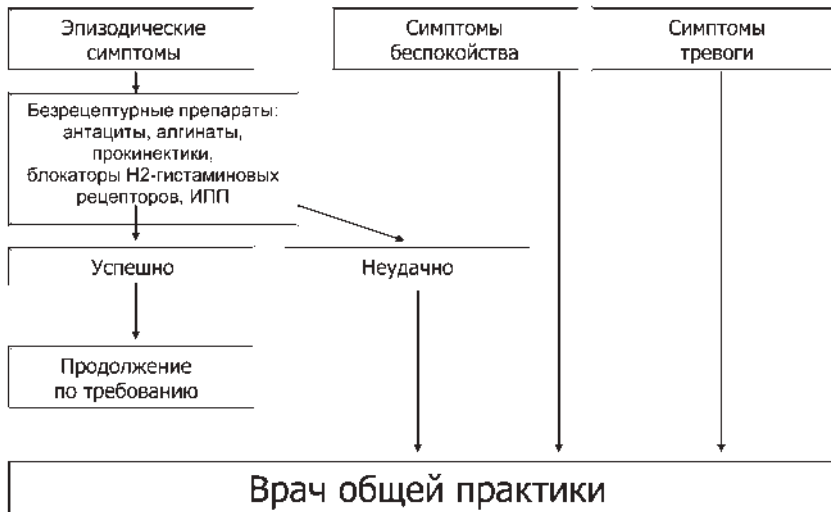


Рис. 2.26. Самопомощь по новому алгоритму лечения ГЭРБ по: Tutgat G. и соавт. (2007)

# Врач общей практики

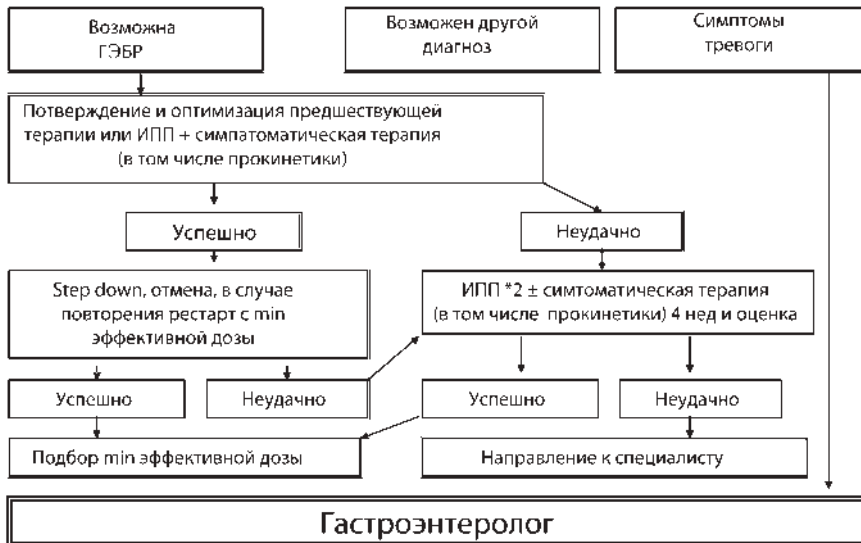


Рис. 2.27. Этап врача общей практики по новому алгоритму лечения ГЭРБ по: Tutgat G. и соавт. (2007)



острую пищу. Эксперты отмечают, что врачам общей практики целесообразно использовать низкодозовые формы ИПП и рекомендовать прием препаратов этой группы 1 раз в сутки. В новых рекомендациях предусмотрена возможная длительность инициальной терапии — от 4 до 8 недель. При необходимости (нет ответа на терапию, неудовлетворенность пациента результатами лечения, очень частое употребление препаратов) только после истечения указанного срока медикаментозного лечения можно рекомендовать прием ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки вместе или без адьювантной терапии на протяжении 4 недель.

Если пациент ответил на терапию, рекомендуют придерживаться стратегии *step down & stop*: уменьшить дозу ИПП наполовину и постепенно продолжать уменьшать дозу вплоть до прекращения медикаментозной терапии (длительность курса строго не фиксируется). Если после отмены медикаментозного лечения рецидивируют клинические проявления ГЭРБ, врач общей практики может рекомендовать пациенту продолжить прием препаратов в наименьшей эффективной дозе (длительность поддерживающей терапии также не регламентируется).

Некоторые фармацевтические фирмы выпускают широкий спектр дозировок омепразола по 10, 20 и 40 мг (Ультоп фирмы КРКА), что позволяет повысить комплаентность врача и пациента, а также эффективно «оттитровать» кислотосупрессивный эффект препарата при длительной поддерживающей терапии ГЭРБ и пищевода Барретта.

Если же терапия неэффективна, пациенты не удовлетворены результатами лечения второго уровня, необходимо направить больного к гастроэнтерологу (рис. 2.28).

## Гастроэнтеролог



Рис. 2.28. Этап гастроэнтеролога по новому алгоритму лечения ГЭРБ по: Tytgat G. et al. (2007)

На этапе специализированной медицинской помощи возможно проведение эндоскопического и всех необходимых дополнительных исследований (манометрия, суточная рН-метрия, импедансометрия, билиграфия и др.). Гастроэнтеролог должен рассматривать только сложные клинические случаи ГЭРБ, то есть оказывать помощь тем пациентам, которые частично или полностью рефрактерны к проводимой терапии. Именно гастроэнтеролог должен установить диагноз, определить прогноз и подобрать приемлемую для такого пациента терапию.

В случае диагностики неэрозивной рефлюксной болезни, ГЭРБ (с эзофагитом) степени А, В и ГЭРБ степени С, D пациенту рекомендуют ИПП в стандартной дозе с или без адьювантной терапии. Длительность терапии зависит от степени повреждения слизистой оболочки пищевода: если нет видимых повреждений слизистой оболочки пищевода и при рефлюкс-эзофагите степени А, В продолжительность медикаментозного лечения колеблется от 4 до 8 нед; при рефлюкс-эзофагите степени С, D она составляет не менее 8 нед. В случае положительного ответа на терапию пациентам с НЭРБ/ГЭРБ степени А, В рекомендуют в дальнейшем лечение «по требованию»/поддерживающую терапию с использованием ИПП в стандартной дозе на протяжении 3–6 мес; больным с ГЭРБ степени С, D — длительную поддерживающую терапию с применением ИПП в стандартной дозировке с/без адьювантной терапии (длительность ее не регламентируют).

При отрицательном ответе пациента на медикаментозную терапию как с НЭРБ/ГЭРБ степени А, В, так и с ГЭРБ степени С, D необходимо воспользоваться двойной дозировкой ИПП с/без адьювантной терапии, увеличить длительность приема препарата до 8–12 нед. При сохранении жалоб по истечении указанного срока гастроэнтеролог должен изучить причины рефрактерности к терапии (проведение рН-мониторинга, рН/импеданс мониторинга) и исключить другую патологию. В случае диагностики стойко рефрактерной ГЭРБ эксперты рекомендуют антирефлюксное хирургическое вмешательство (Мазуренко О., 2009).

Если в ходе комплексного обследования пациента диагностирован пищевод Барретта, пациенту рекомендуют длительный прием ИПП в стандартной дозе с/без адьювантной терапии (длительность терапии, критерии эффективности или показания к проведению хирургического вмешательства, а также сроки наблюдения за пациентом в данном руководстве не указаны).

Лечение пищевода Барретта ИПП может привести к частичной регрессии заболевания и появлению островков плоскоклеточного эпителия. Тем не менее считается, что пищевод Барретта не подвергается обратному развитию. Следует знать, что под ним может сохраниться метаплазированный эпителий. Поэтому в подобных случаях следует проводить повторные эндоскопические исследования с глубокими биопсиями.

#### **Эндоскопические и хирургические методы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС**

В последние годы достигнут значительный прогресс в разработке эндоскопических методов лечения пищевода Барретта. К ним относятся:

- эндопликация гастроэзофагеальной зоны;
- радиочастотная абляция;

- имплантация инертных материалов;
- мультиполярная электрокоагуляция;
- лазерная деструкция;
- фотодинамическая терапия;
- коагуляция аргоновой плазмой;
- криодеструкция;
- резекция слизистой оболочки.

Показаниями к хирургическому лечению пищевода Барретта являются:

- сопутствующая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- отсутствие эффекта от длительной адекватной консервативной терапии;
- наличие некорректируемых другими методами лечения осложнений (стриктуры, кровотечения и др.);
- наличие дисплазии СОП высокой степени или неоплазии.

В связи с тем что в основе развития пищевода Барретта лежит гастроэзофагеальный рефлюкс, большинство хирургов считает необходимым выполнять антирефлюксные операции (разные виды фундопликации, крурорафию) традиционным или лапароскопическим методами. Суть антирефлюксных операций заключается в ушивании ножек диафрагмы и создании вокруг абдоминального отдела пищевода дополнительной муфты (манжетки) с помощью проксимальной части желудка.

Ведение пациентов с пищеводом Барретта предусматривает не только комплексное лечение, но и динамическое наблюдение. В соответствии с критериями Американского общества гастроэнтерологов определены группы диспансерного наблюдения и контрольные сроки повторного обследования больных пищеводом Барретта в зависимости от выявленных морфологических изменений слизистой оболочки пищевода и их выраженности:

- Кишечная метаплазия — 1 раз в год.
- Кишечная метаплазия с дисплазией слабой степени — через 1,3 и 6 месяцев после первичной детекции.
- Кишечная метаплазия с дисплазией тяжелой степени — через 1 месяц.

Пациентам первой группы показана медикаментозная терапия, контрольное эндоскопическое исследование с уточняющими методиками и прицельной биопсией 1 раз в год.

Пациентам второй группы с дисплазией слабой степени показана медикаментозная терапия в течение 1 месяца. Затем повторное эндоскопическое исследование с уточняющими методиками и прицельной биопсией. Если при гистологическом исследовании и проточной цитометрии сохраняется дисплазия низкой степени без признаков неопластической прогрессии, то показано повторное обследование в указанном объеме через 3 и 6 мес. При наличии признаков неопластической прогрессии показано эндоскопическое абляционное лечение.

Пациентам с тяжелой дисплазией (желательно получить заключение двух независимых патоморфологов) показана медикаментозная терапия в течение 1 мес. Затем повторное эндоскопическое исследование с уточняющими методиками и прицельной биопсией. Если при гистологическом исследовании и проточной цитометрии выявляется дисплазия низкой степени, то показана тактика согласно мероприятиям

со второй группой пациентов. При подтверждении высокой степени дисплазии показана эндоскопическая резекция слизистой или хирургическое лечение в зависимости от степени распространенности дисплазии. В случаях развития осложнений пищевода Барретта (стриктура, кровотечение) также показано эндохирургическое или хирургическое лечение.

Пациентам с пищеводом Барретта, у которых выявлена аденокарцинома, в первую очередь необходимо провести эндоскопическое ультразвуковое исследование с целью определения глубины инвазии опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов. В случаях, когда протяженность поражения слизистой менее 2 см, не носит мультифокальный характер, без изъязвления и инвазии в подслизистый слой, рекомендуется эндоскопическая мукоэктомия. В остальных случаях показаны хирургическое лечение, лучевая, химиотерапия.

#### **Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС**

ГЭРБ не является неуклонно прогрессирующим заболеванием. Это доказано результатами исследования ProGERD (2005 г.), включавшего 6215 пациентов с ГЭРБ. Исследование заключалось в инициальном 4-недельном лечении неэрозивной ГЭРБ эзомепразолом 20 мг в сутки или в 8-недельном лечении эрозивной ГЭРБ эзомепразолом 40 мг в сутки последующем наблюдении пациентов в течение 5–10 лет (Labenz J., Morgner-Miehlke A., 2006).

Установлено, что неэрозивная форма заболевания, а также рефлюкс-эзофагиты степени А или В по Лос-Анджелесской классификации, которые встречаются более, чем в 85% случаев, характеризуется незначительной прогрессией и отсутствием осложнений (рис. 2.29). Тяжелые рефлюкс-эзофагиты, степени С или D, а также пищевод Барретта, встречающиеся менее чем в 15% случаев, сопровождаются серьезными осложнениями. И если в первом случае основная цель лечения состоит в купировании симптомов заболевания, то во втором — в купировании симптомов заболевания и лечении эрозий, язв и метаплазий СОП.



Рис. 2.29. Концепция прогрессии ГЭРБ по результатам исследования ProGERD (2005 г.),  $n = 6215$  (Labenz J., Morgner-Miehlke A., 2006)

Таблица 2.44

Динамика тяжести рефлюкс-зофагита за 2-летний период обычного проспективного наблюдения (исследование ProGERD,  $n = 3507$ )

	Степень тяжести рефлюкс-зофагита через 2 года		
	НЭРБ	А-В	С-D
НЭРБ →	74,5	24,9	0,6
А-В →	61,3	37,1	1,6
С-D →	50,4	41,8	7,8

В рамках исследования ProGERD осуществлялось обычное проспективное наблюдение за 3507 пациентами ГЭРБ. За 2-летний период у большинства (74,5%) больных неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) отсутствовала отрицательная динамика в течение заболевания (табл. 2.44) и лишь у четверти пациентов отмечено появление рефлюкс-эзофагита степени А или В. Также преимущественно положительная динамика течения заболевания была характерна как для пациентов с легкими (А и В), так и с тяжелыми (С и D) рефлюкс-эзофагитами.

Результаты исследования ProGERD еще раз подтвердили, что рак пищевода выявляется только при наличии кишечной метаплазии при пищеводе Барретта (рис. 2.30). При этом ежегодный риск развития рака пищевода составляет 1,3% в год.



Labenz et al (DDW 2006)

Рис. 2.30. Риск развития рака пищевода при пищеводе Барретта (по результатам исследования ProGERD, 2005 г.): ЦЭ: цилиндрический эпителий; КМ: кишечная метаплазия

\* \* \*

Таким образом, ГЭРБ в силу широкой распространенности и спектра внепищеводных проявлений является проблемой находящейся в призме пристальных интересов гастроэнтерологов, эндоскопистов, хирургов, врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, стоматологов и отоларингологов. Чрезвычайно важным в этой связи является знание данными специалистами современных подходов к диагностике и лечению гастроэзофагеального рефлюкса и его проявлений.

### 2.5.1.2. Хронический *helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит и рак желудка у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Заболеваемость раком желудка в России в настоящее время одна из самых высоких в мире и составляет более 30 человек на 100 000 населения. В Санкт-Петербурге в 2008 г., по данным Ккомитета по здравоохранению администрации города, на 100 000 человек приходилось 34,7 больных раком желудка.

Одной из причин развития рака желудка, особенно его дистальной, кишечной формы является заражение пациента инфекцией *Helicobacter pylori*. Большое количество исследований убедительно показало достаточность доказательств канцерогенности инфекции НР (рис. 2.31). Это позволило интернациональному агентству по изучению рака считать инфекционный процесс, инициированный НР, канцерогеном 1-й группы (World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1994).

С учетом открытия важной роли бактерии НР в патогенезе кислотозависимых заболеваний желудка парадигма развития рака желудка выглядит следующим образом (рис. 2.32). При заражении пациента хеликобактериозом в случае высокого уровня кислотопродукции в желудке по мере увеличения возраста больного возрастает риск

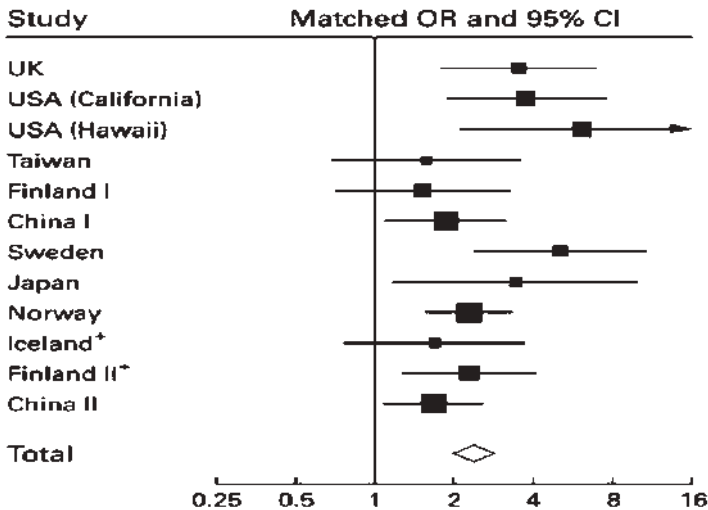


Рис. 2.31. Взаимосвязь *Helicobacter pylori* и рака желудка (по данным группы по изучению *Helicobacter pylori* и рака, 2001)

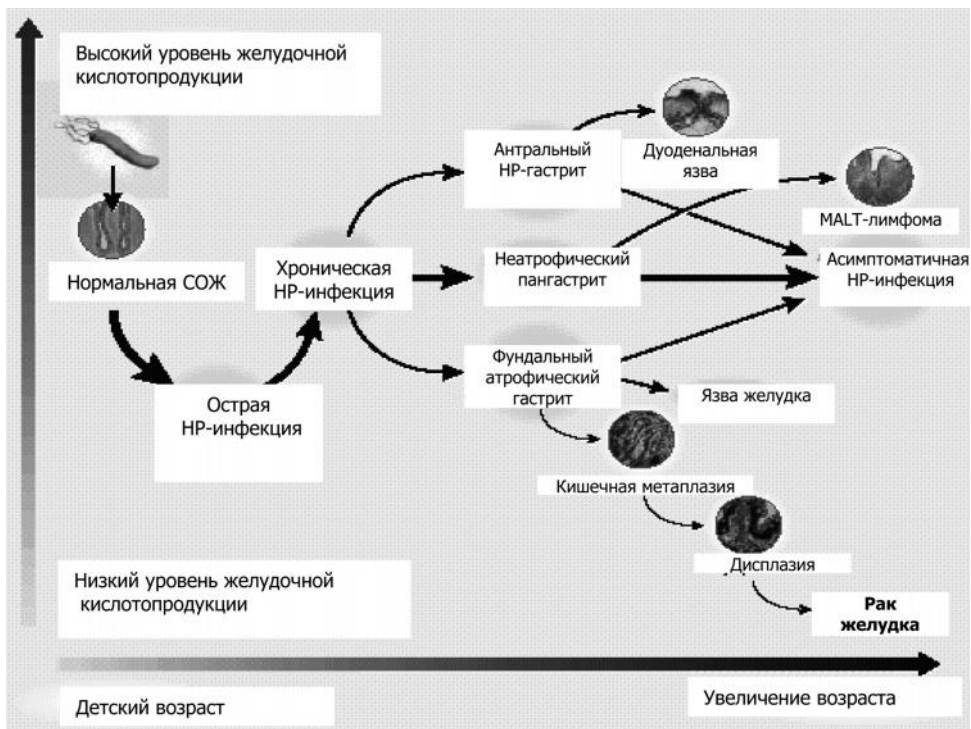


Рис. 2.32. Современная парадигма развития кислотозависимых и онкологических заболеваний желудка

развития антрального гастрита, дуоденальной язвы, MALT-лимфомы. В условиях желудочной гипоацидности, возникающей вследствие атрофического гастрита тела желудка, повышается риск развития язвы желудка, или через стадии кишечной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка (СОЖ), с годами повышается риск развития рака желудка.

Данную концепцию подтверждает ряд убедительных исследований, одно из которых провел N. Uemura с соавт. в 2001 г. При наблюдении за 1536 НР-инфицированными пациентами оказалось, что в течение 8 лет рак желудка выявлялся только у инфицированных НР пациентов в 2,9% случаях. При этом рак желудка не выявлялся у НР-негативных пациентов или у НР-позитивных пациентов с дуоденальной язвой.

В то же время в Индии все попытки выявить корреляцию между НР и желудочным раком были неудачными. Там регистрируется высокая распространенность НР и низкая частота рака желудка, в отличие от соседнего Китая и Японии (Akhter Y. et al., 2007). Вследствие этого исследователями не прекращаются поиски факторов канцерогенности НР. Было выявлено, что дополнительный риск развития рака желудка у пациентов, инфицированных (CagA+) штаммами, по сравнению с неинфицированными, увеличен до 15 раз (Brenner H., 2004; Held M., 2004), при наличии у НР аллелей VacAs1 и VacAm1 увеличен до 6 и 17 раз соответственно (Figueiredo C., 2002).



Но все эти штаммы почти в 100% случаев выявляются при дуоденальной язве, при которой рак желудка встречается крайне редко.

В желудочном канцерогенезе существенное значение имеют особенности местной воспалительной реакции СОЖ на инфекцию НР. В последние годы накоплена достаточная информационная база, подтверждающая взаимосвязь между раком желудка и полиморфизмом цитокинов IL-1, IL-10 и TNF, особенно в условиях инфицирования НР (Machado J., 2001; El-Omar E. et al., 2003).

Безусловно, негативное значение в канцерогенезе имеют внешние факторы:

- избыточное употребление соленой пищи;
- злоупотребление алкоголем;
- недостаточное употребление свежих овощей и фруктов;
- недостаток аскорбиновой кислоты в пище;
- возраст;
- определенные характеристики HLA (наличие локуса DQB 1\*0301);
- употребление копченой пищи;
- низкий социально-экономический статус;
- I группа крови;
- табакокурение;
- воздействие радиации;
- другие факторы.

Большое количество экспериментальных исследований демонстрируют, что соль является наиболее распространенным канцерогеном. Высокое содержание соли в рационе мышей, инфицированных НР, приводило к развитию более выраженной атрофии тела желудка с утратой париетальных клеток и усилением пролиферации (Fox J., 1999). Введение инфицированным НР монгольским песчанкам канцерогена в малых дозах, на фоне инфузии 10%-го раствора NaCl приводило к образованию аденокарциномы у 32% животных (против 11,2% без введения NaCl) (Nozaki K., 2002).

Алкоголь индуцирует развитие орофарингеального, пищевода, желудочного и кишечного рака. Рак пищевода встречается значительно чаще у злоупотребляющих алкоголем лиц, чем в популяции. В то же время алкогольные напитки, вина большой выдержки оказывают важное влияние на НР и другие энтеропатогенные бактерии. В результате контролируемого рандомизированного сравнительного популяционного исследования, включающего обследование 10 537 человек, установлено, что употребление вина и пива (приблизительно 7 стаканов в неделю) на 11% снижает риск хеликобактериоза, способствует эрадикации НР (Murray L. et al., 2002). Регулярное употребление 3 кружек пива или 3 бокалов вина характеризуется протективным эффектом в отношении НР (Brenner H. et al., 1997).

Большое значение в канцерогенезе имеют генетические особенности макроорганизма. Так, риск дистального рака у близких кровных родственников больных раком желудка в 3 раза выше, чем в контроле. При наличии у них инфекции НР — в 8 раз выше, чем в контроле (Пасечников В.Д., 2005; Аруин Л.И., 2006).

Доказано, что расовая принадлежность не влияет на частоту выявления рака желудка. Имеются существенные различия в частоте рака желудка между жителями юго-восточной части Индии и индусами в северной части страны; жителями северных районов Китая и Гон-Конга и китайцами США (Akhter Y. et al., 2007).

Таким образом, в настоящее время существует большое количество убедительных данных о взаимосвязи между НР и раком желудка. В целом большинство исследователей признает, что только в условиях НР-инфекции возможна активизация генетических детерминант болезни и реализация внешних предрасполагающих факторов (Аруин Л.И., 2006).

*Диагностика пренеопластических изменений СОЖ  
у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС*

Учитывая важную роль НР-инфекции в желудочном канцерогенезе, одним из основных направлений оценки риска развития пренеопластических изменений СОЖ является диагностика хеликобактериоза.

**Основные методы диагностики НР-инфекции**

Все существующие на сегодняшний день методы лабораторной диагностики НР можно подразделить на две группы (табл. 2.45). Прямые методы направлены на выявление бактерии НР, ее антигенов или ДНК. Непрямые методы основаны на определении косвенных параметров, таких как антитела в биологической жидкости или продукты жизнедеятельности НР.

По способу взятия материала для исследования методы диагностики НР подразделяются на инвазивные и неинвазивные. Инвазивные методы диагностики предусматривают проведение эндоскопического исследования с последующим забором биопсийного материала. Неинвазивные методы включают в себя различного рода иммунологические исследования, позволяющие определять наличие антител в сыворотке крови или бактериального антигена в фекалиях, полимеразную цепную реакцию с определением ДНК НР в фекалиях и уреазный дыхательный тест с <sup>13</sup>C меченым атомом углерода.

Неинвазивные методы имеют ряд преимуществ при скрининге пациентов, затруднениях при взятии биоптатов (например, язвенное кровотечение, применение антикоагулянтной терапии), оценке эффективности эрадикационной терапии, эпидемиологических исследованиях (Hirschl A. et al., 2005).

Большинством исследователей признается, что отсутствует метод, который мог бы использоваться в качестве «золотого стандарта» для диагностики НР. В настоящее время предложено много методов идентификации НР, однако их различная чувствительность и специфичность приводят к значительным разногласиям при оценке полученных результатов, что не дает возможность оценить степень инфицирования слизистой оболочки на этапах диагностики заболеваний и оценить эффективность терапии. (Wildner-Christensen M., Schaffalitzky de Muckadell O., 2000).

Рекомендовано использовать два и более метода, базирующихся на различных принципах определения НР (Ивашкин В.Т. и др., 2004; Zuniga-Noriega J., 2006), при этом забор биоптатов должен осуществляться как из антрального, так и из фундального отделов желудка. Отдельные авторы (Bermejo San Jose F., 2000) с уверенностью говорят об отсутствии инфицированности НР только в случае наличия трех отрицательных результатов, полученных различными методами определения НР.

Особого внимания заслуживают работы, показывающие, что помимо НР клинически некоторые заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта

## Методы диагностики НР-инфекции

Метод	Субстрат, особенности методики	Краткая характеристика метода
Бактериологический	Биоптаты СОЖ; сложные питательные среды; сложные анаэробные условия культивирования	Прямой инвазивный метод; специфичность 100%; выделение культуры; определение антибиотикорезистентности
Морфологический	Биоптаты СОЖ и мазки-отпечатки; окраска по Романовскому — Гимзе; по Грамму; серебрение по Warthin-Starry	Прямой инвазивный метод; оценка состояния СОЖ
ПЦР	Слюна, кал, биоптаты СОЖ	Прямой метод; оценка патогенности НР по отдельным генам
Иммуноцитохимический	Биоптаты СОЖ и мазки-отпечатки; поликлональные антитела к лизатам НР	Прямой инвазивный метод; выявление коккоподобных форм НР; широко не используется
Иммуноферментный анализ (ИФА)	Лизаты НР; комбинация лизатов и рекомбинантных белков; синтетические пептиды	Непрямой неинвазивный метод; скрининговые исследования; определение IgA, IgM, IgG и антигенов НР
Блот-техники (Western-blot)	Рекомбинантные белки	Высокоспецифичен; используется в основном как подтверждающий метод
Экспресс-тесты (CLO-тест; «Biohit»-тест и др.)	Выявление уреазной активности бактерий в биоптате	Быстрый недорогой непрямой инвазивный экспресс-метод; ложноположительные реакции дают другие грамотрицательные бактерии
Уреазный дыхательный радиоизотопный	<sup>13</sup> C-мочевина	Непрямой неинвазивный метод; требует дорогостоящего оборудования; основной в странах Западной Европы

могут вызывать и другие бактерии, например *Helicobacter cinaedi*, относящиеся к группе так называемых *Helicobacter heilmannii* — похожих микроорганизмов и способных передаваться через животных (Pena J. et al., 2002; De Groote D. et al., 2005). Необходимо отметить, что у больных с гипохлоргидрией в желудке могут присутствовать много уреазопозитивных бактерий помимо НР, и их сильная уреазная активность может служить причиной ложноположительных результатов при проведении быстрого уреазного теста или уреазного дыхательного теста у пациентов с подозрением на НР-инфекцию (Brandt G. et al., 2006).

Морфологи должны быть предупреждены о предшествующем применении ингибиторов протонной помпы или эрадикационной терапии, так как после этого может значительно уменьшиться обсеменение СОЖ НР или бактерия может быть представлена кокковыми формами. У данных пациентов в этом случае окраска по Гимзе может оказаться не самым оптимальным методом определения НР (Goldstein N., 2002). В этой связи ряд авторов считает неэффективным взятие биоптатов для определения НР при эндоскопическом исследовании, если пациенту в предшествующие 6 месяцев проводилась эрадикационная терапия, за 4 недели до исследования назначались висмутосодержащие препараты, за 2 недели до исследования — ингибиторы протонной помпы или сукральфат (Graham D. et al., 2003; Kullavanijaya P., 2004).

#### *Бактериологический метод диагностики НР-инфекции*

Основным преимуществом метода является возможность выявления и идентификация НР, а также изучение морфологических, биохимических и биологических свойств возбудителя (Hirschl A. et al., 2007). Является единственным методом исследования, обладающим 100% специфичностью.

В последние годы усовершенствованы методы хранения и культивирования НР. Бактерию выделяют из биоптата СОЖ, слюны, кала и сыворотки крови. Микроорганизм быстро погибает в воздушной среде, так как является микроаэрофиллом. Биоптат СОЖ сразу после взятия должен быть помещен в транспортную среду. Данный метод сопряжен с определенными трудностями, обусловленными необходимостью наличия специальных сред, оптимальной температуры, влажности, качества атмосферного воздуха и т. д. Это приводит к тому, что рост колоний микроорганизмов удается получить далеко не всегда. Неудобство метода связано и с тем, что его результаты приходится ждать, как правило, не менее 10–14 дней.

Трудоемкость и дороговизна бактериологического метода ограничивает его широкое использование. В клинической практике он применяется при неэффективной эрадикации для определения антимикробной чувствительности и резистентности бактерии при планировании терапии второй линии (Fallahi G. et al., 2007).

#### *Морфологический метод диагностики НР-инфекции*

Производится окраска бактерии в гистологических препаратах СОЖ по Гимзе, толуидиновым синим, серебрением по Warthin-Starry. Преимущество метода заключается в возможности не только выявить бактерию, но и оценить состояние СОЖ. Существенным недостатком метода является продолжительность исследования, которая может достигать до 7 дней.

Для цитологического исследования используются мазки-отпечатки. Данный метод не дает полной информации о состоянии СОЖ.

В последнее время получили развитие иммуноцитохимические и иммуногистохимические методы исследования с использованием аффинных поликлональных антител к лизатам НР. Эти методы используются для выявления коккоподобных форм микроорганизма.

Последним достижением в области гистологического исследования в настоящее время является использование fluorescence in situ hybridization, позволяющей с вы-

сокой точностью определять в биоптатах СОЖ не только наличие НР, но и штаммы бактерии, имеющие гены резистентности к кларитромицину (Can F. et al., 2005; Yilmaz O. et al., 2007).

#### *Дыхательный изотопный уреазный метод диагностики НР-инфекции*

Определение в выдыхаемом больным воздухе изотопов  $^{13}\text{C}$ , образующихся в результате расщепления в желудке больного радиоактивно-меченой мочевины под действием уреазы НР. Мочевина после попадания ее в желудок человека, инфицированного НР, под воздействием уреазы подвергается гидролизу, в результате которого образуется углекислый газ, содержащий меченый атом углерода. Он попадает в кровоток, а затем выделяется через легкие. Увеличение экскреции меченого углекислого газа в выдыхаемом воздухе используется как маркер наличия НР в желудке.

В развитых странах данный тест считается основным для выявления НР-инфекции, однако сдерживающими факторами для повсеместного использования этой методики являются высокая стоимость масс-спектрометров и изотопа (Кудрявцева Л.В. и др., 2004). Дыхательный тест может использоваться сразу после окончания эрадикационной терапии.

В последние годы появились новые разработки уреазного дыхательного изотопного теста, которые позволяют проводить тест во время эндоскопии в режиме реального времени у пациентов с наличием противопоказаний для забора биоптатов (Fruehauf H. et al., 2005).

**Выявление антигена НР в кале.** Для определения НР в кале используется иммуноферментный анализ выявления антигена НР и полимеразная цепная реакция с детекцией генов островка патогенности НР (*ureC*, *cagA*). Согласно Маастрихтским консенсусам 2000 и 2005 гг., определение антигена НР в кале является, наряду с уреазным изотопным дыхательным тестом, стандартом в диагностике инфекции НР как у детей, так и у взрослых. При этом метод может использоваться до и сразу после применения антихеликобактерной терапии (Malfertheiner P., Megraud F., 2000, 2005). Единственным ограничением широкого использования этого теста в клинической практике остается его высокая стоимость по сравнению с другими методами диагностики хеликобактериоза. Для достижения наилучшего результата контроль эрадикации рекомендуется проводить по крайней мере через 4 недели после окончания эрадикации или через 2 недели после антисекреторной терапии.

#### *Экспресс-тесты диагностики НР-инфекции*

Определение уреазной активности проводится в биоптате СОЖ путем помещения его в реакционную среду, содержащую мочевины и индикатор. Под действием уреазы НР мочевина разлагается на  $\text{CO}_2$  и ионы аммония. При накоплении в реакционной среде ионов аммония, цвет индикатора меняется. Метод используется для экспресс-диагностики НР. К существенным недостаткам метода относится то обстоятельство, что уреазные тесты дают представление о наличии НР только на ограниченном участке СОЖ. Ложноположительные результаты уреазного теста могут быть связаны с присутствием в верхних отделах желудочно-кишечного тракта уреазо-позитивных микроорганизмов *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcal species* и представителей *Helicobacter spp.*

### *Полимеразная цепная реакция в диагностике НР-инфекции*

ПЦР представляет собой многократно повторяющиеся циклы синтеза (амплификация) специфической области ДНК-мишени, что в дальнейшем позволяет оценить как фенотипические, так и генотипические характеристики возбудителя. При этом данный метод способен идентифицировать ДНК как кокковых, так и спиралевидных форм НР (Shahamat M. et al., 2005).

Материалом для проведения ПЦР по выявлению ДНК-мишеней НР может служить биоптат слизистой оболочки желудка, кал, зубной налет, моча. В этом заключается универсальность метода. Двухпраймерный ПЦР с биопсийным материалом позволяет добиться чувствительности 96% и специфичности 100%.

В последнее время ПЦР проводится не столько для выявления НР, сколько для выявления штаммов данной бактерии. ДНК-типирование позволяет определять полиморфизм генов, кодирующих уреазу или другие специфические белки НР.

Наиболее актуальной способностью метода ПЦР стала возможность определения мутаций в ДНК бактерии, которые ответственны за возникновение у НР резистентности к макролидам. В последние годы рост неудач эрадикационной терапии, связанных с резистентностью штаммов НР к антибиотикам, обусловил очередной виток популярности данной методики, в том числе и в вариации с использованием кала в качестве биообразца (Noguchi N. et al., 2007).

### *Серологическая диагностика НР-инфекции*

Серологические тесты широко используются в клинической практике, как на стадии выявления микроорганизма, так и после применения антихеликобактерной терапии.

Колонизация СОЖ НР вызывает появление различных классов антител против антигенов бактерии. Наличие антител к НР в сыворотке крови является следствием реактивного ответа и свидетельствует об инфицированности организма. Выявление антител к НР проводится серологическими методами. Самым распространенным серологическим методом является иммуноферментный анализ. С помощью ИФА тест-систем в настоящее время можно проводить не только определение различных классов специфических иммуноглобулинов, но и выявлять антитела к различным антигенам НР (табл. 2.46).

*Таблица 2.46*

#### **Антигены НР**

Н-антигены (жгутиковые)	Fla A Fla B	Фактор подвижности; Фактор подвижности
О-антигены (группоспецифические)	Lp	Липополисахарид
Основные видоспецифические антигены	CagA VacA UreA UreB Hsp60	Основной маркер патогенности — 128 кДа; Цитотоксин, фактор адгезии — 87 кДа; Малая субъединица уреазы; Большая субъединица уреазы; Белок теплового шока — 60 кДа

Характеристика тест-систем ИФА для выявления антител к НР

Наименование тест-системы	Адсорбированные антигены	Результат определения	Единицы измерения
ELISA «БИОНИТ»	Афинноочищенный белок Cag A	IgG/IgA к антигену CagA НР	Относительные единицы
IMMULITE 2000 «DPC»	Лизаты культуры НР	IgG к антигенам НР	Индекс позитивности
IMMUNOCOMB II «БИОГРАД-ОРДЖЕ-НИКС»	Лизаты культуры НР	IgG к антигенам НР	Титр антител
Хеликобактер- антитела «ВЕКТОРБЕСТ»	Рекомбинантный белок CagA	Суммарные антитела к антигену CagA НР	+/- (качественный анализ)

В России для диагностики НР зарегистрированы серологические тесты на основе сэндвич-метода ИФА. Характеристики некоторых тест-систем для выявления антител к НР представлены в табл. 2.47.

Преимуществом методик является простота выполнения. Это неинвазивные методы. Их используют для эпидемиологических исследований, при назначении терапии и скрининге пациентов групп риска.

При использовании лизатов культуры НР возможны ложноположительные реакции с антителами к роду хеликобактеров — *H.felie*, *H.mustelae*, *H.heilmanii*. В большинстве методов ИФА проводится определение антител класса IgG, некоторые методы позволяют выявлять IgA.

Перспективным материалом для ИФА являются слюна и моча. Специфичность определения IgG в моче хорошо коррелирует с уровнями НР в слюне и сыворотке у инфицированных пациентов. Чувствительность и специфичность определения IgG в моче методом ИФА составляют 95,9 и 90% соответственно. Разработка методов ИФА определения уровня антител к НР в моче является перспективной в отношении диагностики инфекции, прогноза и мониторинга эффективности эрадикации

Большие перспективы в оценке патогенности штаммов НР получили методы анализа антител к цитотоксин-ассоциированному белку CagA. Возможность использования рекомбинантного антигена CagA (128 кДа) обеспечивает чувствительность и специфичность анализа более 96%, сопоставимую с Вестерн-блотом (Western-blot). Пациенты с наличием антител к CagA в большей степени подвержены риску развития язвенной болезни и рака желудка. Пациенты с язвой двенадцатиперстной кишки имели значительно более высокий ответ на этот антиген, чем пациенты с хроническими гастритами. После успешной эрадикации титр IgG снижается.

\* \* \*

Обнаружение бактерии одним из перечисленных выше методов свидетельствует о наличии НР-инфекции и является основанием для проведения эрадикационной терапии.



Оценка эффективности эрадикации НР должна осуществляться как минимум двумя из указанных диагностических тестов, в целом не ранее чем через 4–6 недель после окончания курса антихеликобактерной терапии. При этом в случае использования инвазивных тестов забор биоптатов должен производиться из тела и антрального отдела желудка.

*Неинвазивная диагностика пренеопластических изменений  
слизистой оболочки желудка у ликвидаторов последствий  
аварии на Чернобыльской АЭС*

Учитывая высокую распространенность рака желудка, все большее значение приобретает проблема ранней диагностики предраковых состояний СОЖ (атрофий, метаплазий, дисплазий) с использованием современных неинвазивных клинико-лабораторных методов.

Известно, что риск развития рака желудка повышается параллельно степени тяжести атрофического гастрита. У лиц с атрофическим гастритом тела желудка он в 3–5 раза выше по сравнению с остальной популяцией (Sipponen P. et al., 2002).

В настоящее время морфологическое исследование биоптатов СОЖ является единственным способом достоверной диагностики атрофических и пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка. В то же время основным недостатком данного метода является очаговость оценки СОЖ, она оценивается только в местах взятия биоптатов. Кроме того, в силу инвазивности и сложности исследования, необходимости высокого профессионализма морфолога гистологический анализ не может быть скрининговым методом диагностики пренеопластических изменений СОЖ.

В настоящее время разработан неинвазивный метод диагностики пренеопластических изменений СОЖ, который базируется на определении в сыворотке крови четырех биомаркеров: пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин-17 и антител к НР, количественное определение которых дает информацию о функциональном состоянии различных участков СОЖ (табл. 2.48). Этот комплекс показателей получил коммерческое название тест «Гастропанель» (GastroPanel, Biohit Diagnostics, Финляндия).

Определение пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин-17 проводится сэндвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). H. Vaananen и соавт. (2003) провели мультицентровое исследование по использованию «Гастропанели»

*Таблица 2.48*

**Клинико-лабораторные маркеры риска предраковых изменений СОЖ (Biohit GastroPanel)**

Показатель	Патологические изменения СОЖ
Пепсиноген I	Маркёр атрофии слизистой оболочки (СО) тела желудка
Пепсиноген II	Маркёр воспаления и атрофии СОЖ
Гастрин-17 (стимулированный)	Маркёр атрофии антральной СО
Гастрин-17 (базальный)	Маркёр повышенной кислотности
Антитела к НР	Маркёр наличия инфекции НР

**Достоверность результатов диагностики атрофического гастрита  
с помощью теста «Гастропанель»**

Метод	«Гастропанель»
Общая достоверность	81%
Чувствительность	79%
Специфичность	91%
Положительное прогностическое значение	64%
Отрицательное прогностическое значение	93%

для неинвазивной диагностики заболеваний желудка. В исследование было включено 404 пациента с диспепсией. Результаты, полученные с помощью теста «Гастропанель», сравнивались с результатами гистологического метода (табл. 2.49).

Авторами показана высокая достоверность верификации атрофического гастрита как при исследовании крови с помощью теста «Гастропанель», так и при проведении гастроскопии с гистологическим исследованием биоптатов. Также были получены сопоставимые результаты по определению здоровой СОЖ. Эти фундаментальные исследования финских ученых послужили отправной точкой к широкому использованию теста «Гастропанель» в клинической практике при скрининге пациентов групп риска.

Российскими исследователями (Котелевец С.М. и др., 2007) также было подтверждено, что метод определения пепсиногена I и гастрин-17 в сыворотке крови обладает достаточно высокой чувствительностью при диагностике неатрофического и выраженного атрофического антрального и фундального гастрита, при этом он характеризуется высокой позитивной и негативной прогностической ценностью.

Гастрин-17 синтезируется преимущественно антральными G-клетками — это доминирующая и сильнодействующая форма гастрин в здоровой СОЖ, поэтому было предложено использовать данный показатель в качестве биологического маркера атрофии антрального отдела желудка. При атрофии слизистой антрального отдела секреция гастрин-17 снижается.

Синтез гастрин стимулируется как белками, поступающими с пищей, так и растяжением желудка. В результате чего образуются  $\alpha$ -амидированные биоактивные гастрины, имеющие одинаковые участки на С-конце полипептидной последовательности, состоящие из четырех аминокислотных остатков: -Trp-Met-Asp-PheNH<sub>2</sub>. Пятую позицию от С-концевого фенилаланиламида занимает глицин, а шестую — тирозин. Основная часть (90%) амидированных гастринов представлена амидом 17-членного пептида, его также называют малым гастрином; 5% — большим гастрином (34 остатка); остальные 5% — смесью большого-большого гастрин (71 и 52 остатка), минигастрин (14 остатков) и короткого гепта- и гексапептидного аминного фрагмента.

Синтез и высвобождение амидированных гастринов в кровеносное русло происходит максимально через 20 мин после белковой нагрузки, в этот момент гастрин-17 стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты. Высокая кислотность (рН < 2,5) угнетает дальнейшую секрецию гастрин-17 по механизму отрицательной обратной связи.

Гастрин-17 оказывает выраженное влияние на кислотную продукцию в теле желудка. Причем активность гормона антрального отдела желудка наивысшая из всех известных гастринов. Кроме того, гастрины регулируют регенерацию слизистой желудка, стимулируют пролиферацию ECL-клеток, моторику желудка, секрецию холецистокинина, секрецию поджелудочной железы, стимулируют злокачественную трансформацию.

В настоящее время разработан иммуноферментный высокоспецифичный метод (ELISA Biohit) количественного выделения гастрина-17 из его структурных аналогов в сыворотке крови пациентов.

Иммунологический метод определения пепсиногенов получил название «серологической биопсии» и является малоинвазивным способом оценки пептической секреции желудка.

Из слизистой желудка человека выделены два пепсиногена. Пепсиноген I, или пепсиноген А, является предшественником пепсина. Пепсиноген II, или пепсиноген С, относится к группе аспарагиновых протеаз, которые превращаются в пепсин под действием кислой среды желудочного сока. В процессе активации с N-конца пепсиногенов (неактивных форм) отщепляются аминокислотные остатки в виде смеси пептидов, некоторые из этих пептидов могут действовать как ингибиторы пепсина. Пепсиноген I синтезируется главными клетками слизистой оболочки тела желудка. Уровень пепсиногена I достоверно коррелирует с количеством главных клеток в слизистой тела желудка. В случае тяжелого атрофического гастрита происходит потеря главных клеток, что приводит к снижению сывороточного уровня пепсиногена I.

Клетки, секретирующие пепсиноген II, представлены практически в каждой железе желудка и Бруннеровых железах двенадцатиперстной кишки. Сывороточный уровень пепсиногена II отражает в целом состояние СОЖ. В табл. 2.50 показано распределение пепсиногенов у человека.

Таким образом, пепсиноген I секретируется исключительно в области тела и дна, а пепсиноген II — во всех отделах желудка. Поэтому определение уровней пепсиногена I и пепсиногена II, а также их соотношение может дать важную информацию о гистологическом и функциональном состоянии слизистой желудка.

Секреция гастрина-17 регулируется с помощью отрицательной обратной связи между уровнем pH в просвете желудка и концентрацией пепсиногенов. Наличие

Таблица 2.50

**Распределение пепсиногенов в организме человека**

Материал исследования	Пепсиноген I	Пепсиноген II
Тело и дно желудка	+	+
Антральный отдел желудка	—	+
Двенадцатиперстная кишка	—	+
Сыворотка крови	+	+
Моча	+	—
Семенная жидкость	—	+

высокого уровня гастрин-17 при низком уровне пепсиногена I подтверждает диагноз атрофического гастрита с поражением тела желудка. С другой стороны, высокая концентрация гастрин-17 может свидетельствовать о гипо- и ахлогидрии. Напротив, низкий уровень сывороточного гастрин-17 отмечается у пациентов с атрофическим гастритом в антральном отделе желудка, чаще всего такие пациенты инфицированы НР. Низкие концентрации гастрин-17 и пепсиногена I могут подтверждать распространенное поражение стенки желудка. При аномально низком уровне сывороточного гастрин-17 повышается риск развития рака и язвенной болезни желудка.

Определение уровня гастрин-17 в сыворотке или плазме крови может использоваться при верификации диагноза гипергастринемий опухолевой или неопухолевой природы. При последних — уровень гастрин-17 не увеличивается, в отличие от форм гастрин с высокой молекулярной массой. Определение гастрин-17 также может быть использовано для наблюдения за пациентами, подвергшимися хирургическому лечению. После успешной антрумэктомии секреция гастрин-17 в кровь практически равна нулю.

Определение гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке крови позволяет выделить пациентов с различными рисками развития рака желудка, представленными на рис. 2.33 (Котелевец С.М., 2007).

Представляют интерес результаты исследования, проведенного нами, для оценки динамики маркеров функциональной активности СОЖ и антител к НР в сыворотке крови в зависимости от эффективности эрадикационной терапии.

С этой целью обследовано 113 пациентов — ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с симптомами желудочной диспепсии, поступивших в клинику Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России. Обследование включало комплекс диагностических мероприятий, которые проводились при поступлении в клинику, через 2 месяца после окончания комплексной эрадикационной терапии и 12 месяцев после первичного обследования пациентов.

Эрадикационная терапия включала назначение омепразола по 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллина по 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней.

Пациентам с функциональной неязвенной диспепсией и отсутствием инфекции НР вместо эрадикационной терапии проводилась изолированная антисекреторная терапия омепразолом 20 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Разделение пациентов на группы осуществлялось через 2 месяца после окончания эрадикации НР. Было выделено 3 группы больных.

В первую группу (НР-отрицательные) вошли 12 больных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с функциональной диспепсией и отсутствием инфекции НР, как до, так и через 2 месяца после окончания лечения.

Во вторую (эффективная эрадикация) вошли 43 больных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с эндоскопическими признаками хронического гастрита хеликобактерной этиологии, у которых произошла эрадикация НР через 2 месяца после окончания лечения, что подтверждалось отрицательными результатами ПЦР, гистологического и иммуноцитохимического методов.

Третью группу (неэффективная эрадикация) составили 58 пациентов ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с эндоскопическими признаками хронического

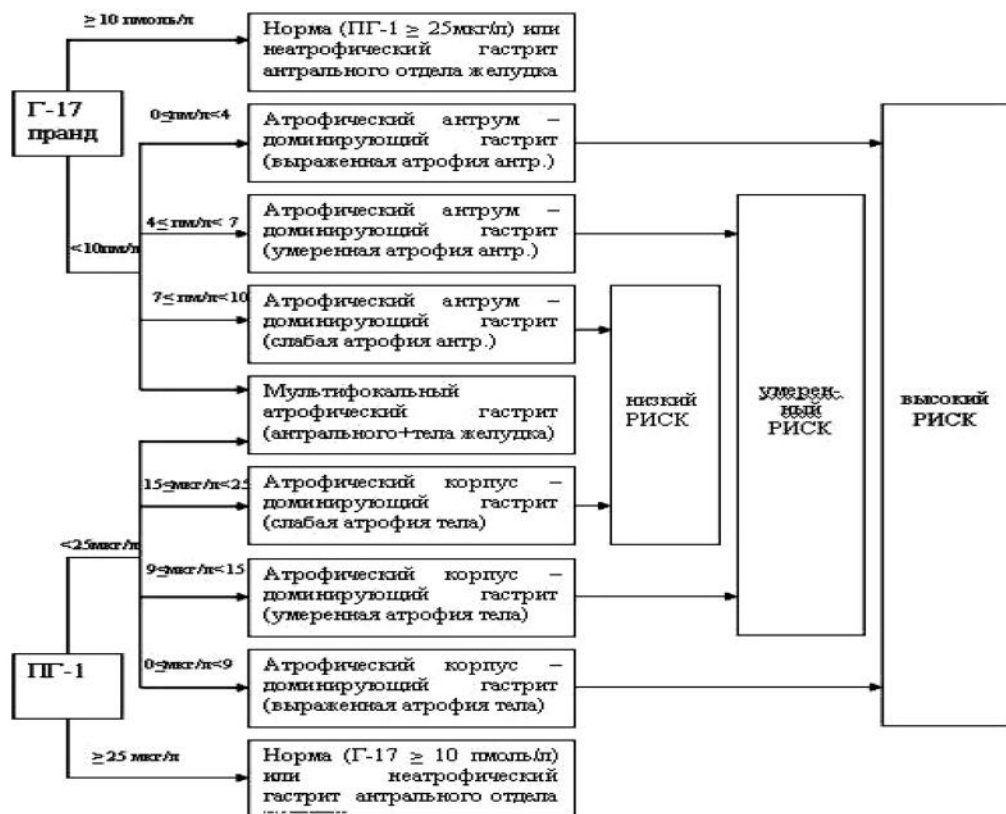


Рис. 2.33. Выделение пациентов с различными рисками развития рака желудка по уровням пепсиногена I и гастрин-17 в сыворотке крови (по Котелевцу С.М., 2007): ПГ-1 — пепсиноген I; Г-17 — гастрин-17

гастрита хеликобактерной этиологии, у которых не произошла эрадикация НР через 2 месяца после окончания лечения, что проявлялось выявлением инфекции НР методом ПЦР и другими методами, включенными в исследование.

При оценке результатов исследования использовали референтные интервалы показателей тест-систем «Biohit GastroPanel» для нормальной СОЖ, представленные в табл. 2.51.

При сравнении динамики пепсиногена I в сыворотке крови в различных исследуемых группах (рис. 2.34) обращало на себя внимание то, что до лечения его уровень находился в пределах референтных значений (30–120 мкг/л) во всех группах, кроме группы НР-положительных пациентов с неэффективной эрадикацией ( $P < 0,05$ ).

Через 2 месяца после окончания лечения уровень пепсиногена I снижлся в среднем на 20–30% по отношению к базовым значениям. Повышение концентрации пепсиногена I наблюдали только в группе НР-отрицательных пациентов, в которой проводилась монотерапия ингибитором протонной помпы.

Референтные интервалы показателей тест-систем «Biohit GastroPanel»  
(данные Biohit Diagnostics, Финляндия)

Показатель	Референтный интервал, ед. изм.
Пепсиноген I	30–120 мкг/л
Пепсиноген II	3–10 мкг/л
Пепсиноген I/II	3–20
Гастрин-17	2–10 пмоль/л
Антитела к антигену <i>СagA</i> НР(класс IgG )	0–42 относительные единицы

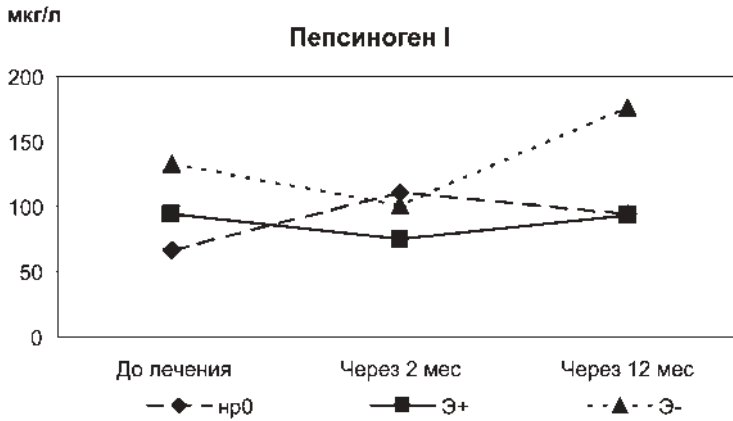


Рис. 2.34. Уровень пепсиногена I в сыворотке крови у пациентов до и после лечения:

HP0 — HP-отрицательные; HP+ — эффективная эрадикация; HP- — неэффективная эрадикация; \*уровень значимости различий  $P < 0,05$  между пациентами с эффективной и неэффективной эрадикаций

Чрезвычайно важно отметить, что через 12 месяцев после лечения сывороточный уровень пепсиногена I находился в пределах нормальных значений во всех группах, за исключением пациентов с неэффективной эрадикацией. В группе с неэффективной эрадикацией концентрация пепсиногена I в сыворотке крови была достоверно ( $P < 0,05$ ) более высокой по сравнению с предыдущим периодом, превышая уровень верхней границы референтного диапазона и значение в 120 мкг/л. Высокие значения пепсиногена I в сыворотке крови через год после неудачной эрадикации, вероятно, обусловлены колонизацией HP слизистой оболочки тела желудка и появлением в ней воспалительной реакции.

Таким образом, повышенная сывороточная концентрация пепсиногена I через год после эрадикационной терапии является одним из критериев эффективности лечения. При успешном лечении значения пепсиногена I не превышают пороговый уровень 120 мкг/л, а при наличии HP-инфекции остаются выше этой границы. Кроме того, высокий исходный уровень пепсиногена I наблюдался у пациентов

с неудачной эрадикационной терапией. Можно предположить, что высокий исходный сывороточный уровень пепсиногена I является предиктором неэффективной эрадикации НР у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Изменения пепсиногена II в исследуемых группах в динамике представлены на рис. 2.35. Исходно концентрация пепсиногена II была достоверно ниже ( $P < 0,05$ ) у НР-отрицательных пациентов, чем у НР-положительных. Уровень пепсиногена II в группах НР-положительных более чем в 2 раза превышал референтные значения (3–10 мкг/л).

Через 2 месяца после проведения эрадикационной терапии отмечалось значимое ( $P < 0,05$ ) снижение сывороточного пепсиногена II до нормальных значений в группе пациентов с эффективной эрадикацией, а также отмечалось уменьшение пепсиногена II у больных с неэффективной эрадикацией.

Через 12 месяцев сывороточная концентрация пепсиногена II в группах пациентов с эффективной эрадикацией не превышала уровень в 15 мкг/л. В группе пациентов с неэффективной эрадикацией концентрация пепсиногена II в крови значительно превышала верхнюю границу референтного интервала и пороговый уровень в 15 мкг/л и была достоверно ( $P < 0,05$ ) выше в сравнении с остальными группами.

Оценивая в динамике уровень пепсиногена II в сыворотке крови, выявлен важный критерий, позволяющий в определенной степени прогнозировать исход эрадикационной терапии у больных с хроническим НР-ассциированным гастритом. Высокая концентрация пепсиногена II в сыворотке крови до лечения является неблагоприятным фактором для исхода эрадикационной терапии, в то время как снижение через 2 месяца после лечения концентрации пепсиногена II до нормальных значений является предиктором успешной эрадикационной терапии.

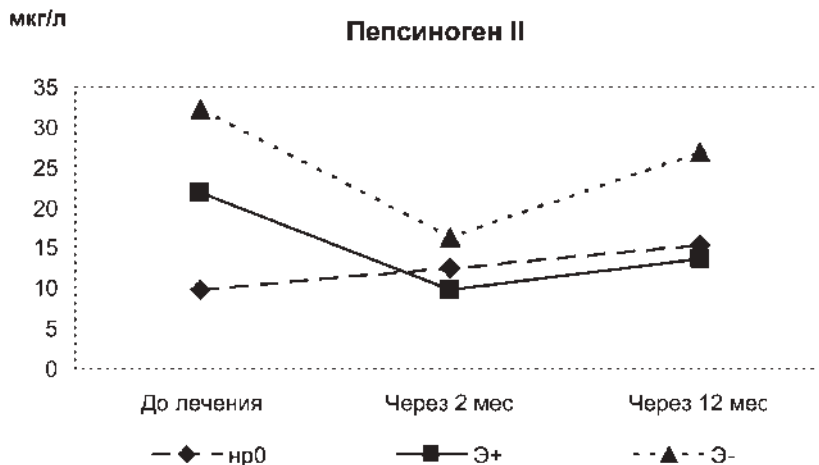


Рис. 2.35. Уровень пепсиногена II в сыворотке крови у пациентов до и после лечения:

NR0 — НР-отрицательные; Э+ — эффективная эрадикация; Э- — неэффективная эрадикация; \* уровень значимости различий  $P < 0,05$  между НР-отрицательными и НР-положительными пациентами; \*\* уровень значимости различий  $P < 0,05$  между пациентами с эффективной и неэффективной эрадикацией



Таким образом, через год наблюдения при эффективной эрадикации сывороточный уровень пепсиногена II не превышал пороговое значение 15 мкг/л, которое может быть рекомендовано в качестве критерия оценки эффективности лечения в отдаленные сроки.

Важной задачей исследования, было определение причин выявленной динамики пепсиногенов в сыворотке крови после успешной эрадикации. Чем обусловлены характерные изменения сывороточных концентраций пепсиногенов? Активностью воспалительного процесса в СОЖ или регрессией ее пренеопластических изменений (атрофии, метаплазии и дисплазии)? Для ответа на этот вопрос нами была проведена детальная оценка морфологических изменений СОЖ после эрадикации НР и сопоставление выявленных изменений с динамикой показателей теста «Гастропанель».

Детальный анализ морфологической картины СОЖ показал, что динамика пепсиногена I и пепсиногена II связана с уменьшением воспалительных изменений в СОЖ, так как у обследованных пациентов после лечения наблюдается снижение выраженности мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации. Это подтверждалось результатами корреляционного анализа.

Рак желудка был выявлен у 1 пациента (0,88%) ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС. Это был перстневидноклеточный рак (T2 N0 M0) антрального отдела желудка (1 см). При этом чрезвычайно важно отметить, что у данного пациента определялось выраженное снижение сывороточной концентрации пепсиногена I и составляло до лечения 5,3 пмоль/л, через 2 и 12 мес после лечения 4,4 пмоль/л и 7,3 пмоль/л. Такие низкие значения пепсиногена I в сыворотке крови свидетельствуют об атрофии слизистой оболочки тела желудка, которая также подтверждалась высоким уровнем гастрин-17 (30,3 пмоль/л). Уровень пепсиногена II находился в пределах референтных значений (7,2–8,1 — 3,6 пмоль/л).

Наличие НР-инфекции у больного раком желудка подтверждалось данными только серологической диагностики, при отрицательных результатах других, используемых в работе методов. Так, уровень антител составлял 177,1 отн. ед. и после оперативного лечения и эрадикации достоверно ( $P < 0,05$ ) снизился до 28,4 ЕІU. Соотношение пепсиногенов находилось ниже референтных значений и составляло 0,73, что также указывает на изолированное поражение тела желудка у данного пациента.

Оценивая результаты определения уровня IgG к НР серологическим методом (рис. 2.36), обращало на себя внимание то, что в группе пациентов с неэффективной эрадикацией уровень антител до лечения был достоверно выше ( $P < 0,05$ ), чем в других обследованных группах. Через 2 месяца после лечения у данного контингента обследованных отмечалась тенденция к нарастанию титра антител. Через год было зарегистрировано незначительное снижение до 90 ЕІU, но уровень антител в 2,1 раза превышал референтный предел 42 относительные единицы.

При сравнении значений уровней IgG к НР в группах НР-положительных пациентов с эффективной эрадикацией выявили снижение титра антител уже через 2 месяца на фоне лечения в 1,27 раза.

Через 12 мес у пациентов в группах с эффективной эрадикацией уровень антител достоверно ( $P < 0,05$ ) снизился в 2,4 раза от первоначального и был близок к референтному значению 42 отн. ед. В группе пациентов с неэффективной эрадикацией

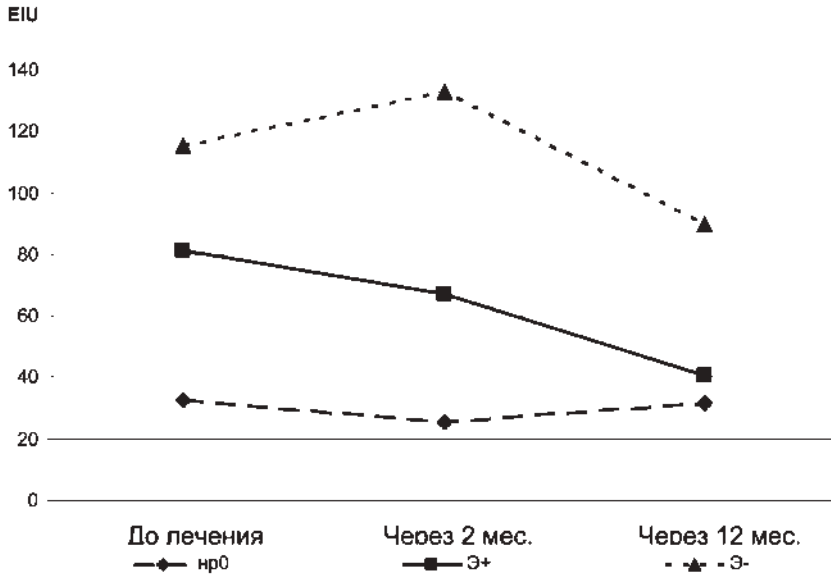


Рис. 2.36. Уровень IgG к НР в сыворотке крови в группах пациентов до и через год после лечения:

HP0 — HP-отрицательные; Э+ — эффективная эрадикация; Э- — неэффективная эрадикация

средний уровень антител к НР превышал референтное значение в 2,1 раза и был достоверно ( $P < 0,05$ ) выше, чем в остальных группах.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что отсутствие снижения или повышение уровня IgG к НР через 2 месяца после окончания лечения хеликобактериоза является прогностическим критерием неудачной эрадикации. Кроме того, возможно изначально высокий уровень антител IgG к НР является предиктором неэффективности эрадикационной терапии.

В целом по результатам исследования можно заключить, что эффективная эрадикационная терапия характеризуется стойкой регрессией болевого абдоминального синдрома и достоверным снижением через 2 мес концентрации пепсиногена II в сыворотке крови. При этом у пациентов с успешной эрадикацией происходит нормализация данного показателя (менее 15 мкг/л), в то время как у пациентов с неэффективной эрадикацией НР уровень пепсиногена II остается повышенным (более 15 мкг/л). При успешной эрадикации НР сывороточные концентрации пепсиногена II сохраняется в пределах нормальных величин более года.

Снижение серологической концентрации пепсиногена II в течение года после эрадикации НР обусловлено в большей степени уменьшением активности воспалительных изменений в СОЖ (уменьшением нейтрофильной, лимфо-плазмоцитарной инфильтрации), чем динамикой ее атрофических и метапластических изменений.

Эрадикационная терапия характеризуется достоверным ( $P < 0,05$ ) снижением титра антител класса IgG к НР сыворотке крови через 12 мес у пациентов в группах эффективной эрадикацией (в 2,4 раза), в то время как у пациентов с неэффективной эрадикацией НР уровень пепсиногена II остается повышенным.

*Инвазивная диагностика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС*

Основным методом диагностики пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка, позволяющим макроскопически оценить СОЖ и получить ее биоптаты является эндоскопия желудка. Применение хромокопии (окраски СОЖ метиленовым синим 0,5%) позволяет визуально оценить распространенность кишечной метаплазии в желудке (рис. 2.37).

Фиброгастроскопия в режиме NBI — одно из наиболее динамичных направлений диагностики пре- и неопластических изменений СОЖ. Детально данный метод описан в предшествующей главе.

Основным методом ранней диагностики предраковых изменений СОЖ с установлением атипии клеточной и структурной является морфологический метод.

В настоящее время существуют методики позволяющие определять маркеры, которые характеризуют баланс апоптоза и пролиферации клеток, поддерживающий нормальное функционирование СОЖ.

Маркер пролиферативной активности — антиген ki-67 является ядерным регуляторным белком. В биоптатах СОЖ антитела к антигену ki-67 реагируют с пролиферирующими клетками (на стадиях G1, S, G2 и M клеточного цикла). Антиген ki-67 не выявляется в покоящихся клетках (стадия G0). По современным представлениям, антиген ki-67 может быть успешно использован в оценке пролиферативной активности новообразований и в изучении механизмов канцерогенеза.

Белок p16 INK4A (CDKN2/MTS1) — ингибитор циклинзависимой киназы, которая действует как регулятор G1-фазы клеточного цикла, вызывая высвобождение транскрипционных факторов из комплекса с белком рRb и их активацию.

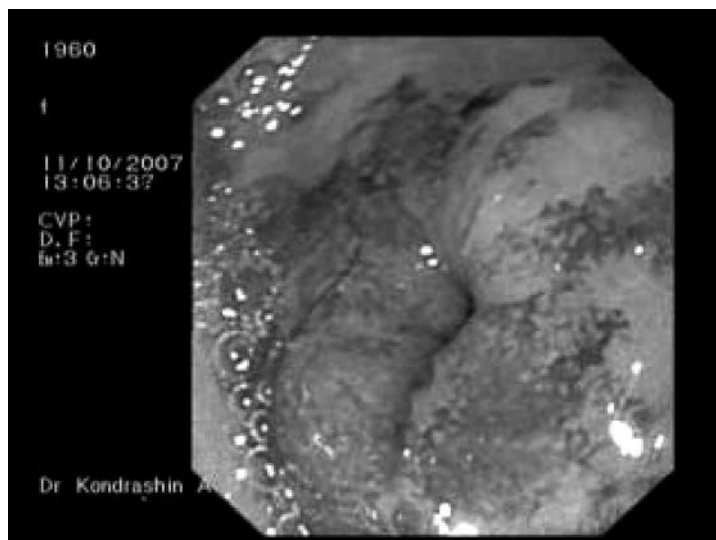


Рис. 2.37. Результаты эндоскопического исследования желудка с хромокопией (окраска 0,5%-м метиленовым синим)

Предполагается, что метилирование — главный механизм инактивации белка p16, который может играть важную роль в раннем канцерогенезе желудка. На сегодняшний день известно, что метилированный белок p16 достаточно часто (до 42%) встречается в различных злокачественных опухолях человека (Копнин Б.П., 2008).

Онкобелок bcl-2 является протоонкогеном человека, локализованным в 18-й хромосоме. Онкобелок bcl-2 играет важную роль в апоптозе, действуя как его ингибитор. Сверхэкспрессия онкобелка bcl-2 рассматривается как ранний маркер развития рака желудка (Anagnostopoulos G. et al., 2005).

Онкобелок her-2/neu является представителем семейства трансмембранных тирозинкиназных белков. Рецепторы her-2/neu, связываясь с факторами роста, являются важнейшим звеном регуляторной системы передачи митогенного сигнала. Для раков различных локализаций повышенное содержание этого онкобелка на мембранах опухолевых клеток коррелирует с короткой продолжительностью жизни и является маркером лекарственной резистентности (Летягин В.П., 2004; Weiner D.V. et al., 1990).

p53 как ген-супрессор опухолей играет значительную роль в канцерогенезе и злокачественной трансформации СОЖ. Мутации гена p53 наблюдаются при раке желудка в 40% случаев. Мутации вызывают конформационные изменения в белке, и тот накапливается в ядрах клеток, что позволяет определять его иммуногистохимическим методом. p53 регулирует цикл гена p21, который экспрессирует прямую супрессию клеточного цикла в позднюю G1-фазу и может индуцировать последовательно апоптоз. Дикий тип p53 индуцирует апоптоз, который может быть блокирован ингибитором регуляции протоонкогеном bcl-2. В нормальной слизистой его экспрессия снижена и наблюдается только в нескольких регенеративных эпителиальных клетках и шеечных отделах желез. Ингибиторы апоптоза или маркер пролиферации ki-67 накапливаются в мутантных клетках при развитии гастритической неоплазии.

Сверхэкспрессия bcl-2, отвечающего за иммортализацию трансформирующих клеток, наблюдается на ранних фазах возникновения опухоли. Экспрессию онкобелка — сег-B-2 онкогенов -p53, p21, p16, маркеров апоптоза — bcl-2 и пролиферации — ki-67 изучают иммуногистохимическими методами.

Молекулярные методы являются высокотехнологичными методами ранней диагностики предопухолевой патологии. Цитогенетический анализ хромосомных аберраций включает в себя постановку культуры лимфоцитов периферической крови с последующим анализом препаратов хромосом (метафазных пластинок) под микроскопом. Этот метод позволяет оценить общее состояние генома человека на цитогенетическом уровне: суммарную мутагенную нагрузку на организм, его реакцию на те или иные факторы внешней и внутренней среды, а также выявить первые признаки некоторых онкологических заболеваний.

Как известно, повышенная хромосомная ломкость рассматривается в качестве одного из основных механизмов канцерогенеза. Появление клеток со специфическими патологическими изменениями хромосом является сигналом онконастороженности и может свидетельствовать о скором развитии заболевания.

FISH-диагностика онкологических заболеваний — это метод молекулярной цитогенетики, который позволяет выявлять злокачественные новообразования различной локализации. Так как в основе процесса малигнизации лежат генетические

нарушения, то регистрация первичных генетических изменений представляет собой способ ранней диагностики онкологических заболеваний. Методами молекулярной цитогенетики патологические клетки могут быть выявлены тогда, когда изменения еще не проявляются на цитологическом и гистологическом уровнях.

Сущность FISH-метода заключается в использовании гибридизации *in situ* исследуемых клеток со специфическими хромосомными зондами, позволяющими визуально (под флюоресцентным микроскопом) регистрировать патологические клетки.

Применяются различные модификации FISH-гибридизации, учитывающие специфику изучаемых тканей и характеристики применяемых молекулярных зондов.

Все вышеуказанные методы применялись для обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и показали свою высокую эффективность.

#### *Эрадикация Helicobacter pylori и желудочный канцерогенез*

Одним из путей профилактики и предотвращения рака желудка является лечение желудочного хеликобактериоза. Данная проблема чрезвычайно актуальна для ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Маастрихтский консенсус 2005 г. определил, что эрадикация НР потенциально может уменьшить риск развития предраковых изменений СОЖ. К настоящему времени накопилась достаточная доказательная база, свидетельствующая о том, что все стадии каскада канцерогенеза Корреа (хронический активный гастрит → атрофический гастрит → кишечная метаплазия → дисплазия низкой степени → дисплазия высокой степени → рак желудка) до развития дисплазии (рис. 2.38), на фоне эффективной эрадикации НР обратимы.

При этом чрезвычайно важно, что эрадикация НР предотвращает развитие атрофии СОЖ у пациентов, длительно применяющих ингибиторы протонной помпы на фоне НР-ассоциированного гастрита. В исследовании E. Kuipers с соавт. (1996) установлено, что при наличии хеликобактерной инфекции ежегодный рост развития атрофического гастрита на фоне постоянного приема ингибитора протонной помпы составляет 6,1%.

Имеется большое количество исследований, посвященных проспективному наблюдению за пациентами после эрадикационной терапии (табл. 2.52). В целом, в большинстве работ отмечается регрессия атрофии и кишечной метаплазии после эрадикации НР.

Среди когорты НР-инфицированных больных с кислотозависимыми заболеваниями наибольшим карценогенным потенциалом, по данным Uemura и соавт. (2001), обладают пациенты с неязвенной диспепсией. Они имеют самый высокий риск развития рака желудка (4,7% за 8 лет), т. е. более высокий, чем больные язвенной болезнью желудка и с гиперпластическими полипами в желудке. Это обосновывает применение у них эрадикационной терапии.

Успешная эрадикационная терапия снижает риск развития рака желудка. Так, у НР-негативных пациентов через 10 лет после эффективной эрадикации рак желудка был обнаружен лишь в 0,7% случаев, в то время как у НР-позитивных он выявлялся в 3,2% случаев (Terao S. et al., 2007). По данным В.С. Wong и соавт. (2004), при наблюдении за 1630 пациентами в течение 7,5 лет после эрадикации частота появления рака желудка снижается на 37% по сравнению с плацебо (0,86 и 1,35% соответственно). В другом исследовании наблюдали 1342 больных в течение 3,4 года.



Рис. 2.38. Схематическое изображение желудочного канцерогенеза (Каскад Корреа). Роль НР

Таблица 2.52

**Исследования, посвященные проспективному наблюдению за распространенностью атрофии и кишечной метаплазии СОЖ у пациентов после эрадикационной терапии**

Литературный источник	Регрессия		Период наблюдения
	атрофия	кишечная метаплазия	
Genta, 1993	—	Да	1 год
Witteman, 1995	Нет	Нет	1 год
Sayla, 1995	Да	Да	5 лет
El-Omar, 1997	Нет	Нет	6 мес
Van der Hulst, 1997	Нет	Нет	1 год
Satoh, 1997	Нет	Нет	1–6 лет
Sung, 2000	Нет прогрессии	Нет прогрессии	1 год
Ohkusa, 2001	Да	Да	1 год
Correa, 2000	Да	Да	6 лет
Leung, 2004		Да	5 лет

При успешной эрадикации НР рак желудка развился в 0,9% случаев, при неудовлетворительном результате терапии — в 2,3% случаев (Take S., 2005).

Постоянно активно осуществляется поиск других методов снижения риска опухолевой прогрессии при метапластических изменениях СОЖ. В литературе имеются данные о том, что на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, в частности целекоксиба, отмечалась более выраженная (отношение шансов 1,2 против 1,8;  $P < 0,005$ ) и полная (42% против 20%;  $P = 0,027$ ), по сравнению с плацебо, регрессия кишечной метаплазии СОЖ в желудке у пациентов с хроническим гастритом (Yang H.V. et al., 2007). Но эти данные неоднозначны. Другое двойное-слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование с использованием рофекоксиба (25 мг) в течение двух лет показало, что данный ингибитор циклооксигеназы-2 не вызывает регресса кишечной метаплазии СОЖ (Leung W.K. et al., 2006).

Итальянские исследователи из Болонского университета в 2009 г. в результате метаанализа имеющихся публикаций пришли к выводу о снижении риска рака желудка после эрадикационной терапии. Поиск исследований проводился в базах данных Национальной медицинской библиотеки США MEDLINE, EMBASE, Кокрановской библиотеке, поисковой системе Google Scholar, а также в online-версии регистра клинических исследований вплоть до 31 января 2009 г.

В ходе поиска двумя независимыми экспертами отбирались и оценивались рандомизированные контролируемые исследования, в которых проводилось сравнение эрадикационной терапии у НР-положительных пациентов и в которых оценивалось возникновение рака желудка или прогрессирование предраковых очагов в ходе периода последующего наблюдения.

При проведении объединенного анализа 6 клинических исследований с общим числом участников 6695, находившихся под наблюдением в течение 4–10 лет, оказалось, что относительный риск развития рака желудка составил 0,65 (доверительный интервал 0,43–0,98). При этом рак желудка развился у 37 из 3388 пациентов (1,1%), после эрадикационной терапии, в сравнении с 56 из 3397 нелеченных пациентов (1,7%), составивших группу контроля.

Таким образом, в настоящее время получены убедительные данные, что эрадикация НР уменьшает относительный риск развития рака желудка на 35% (Fuccio L. et al., 2009).

#### *Современные подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* у ливидаторов последствий аварии на ЧАЭС*

Эффективная эрадикация *Helicobacter pylori* при кислотозависимых заболеваниях остается важной проблемой общественного здравоохранения, особенно в свете появления новых данных о взаимосвязи данной бактерии и рака желудка, а также расширения показаний для антибиотикотерапии и роста антимикробной резистентности.

Согласно современным рекомендациям Европейской группы по изучению НР (Malfertheiner P. et al., 2005), схема первой линии предусматривает назначение ингибитора протонной помпы и двух антибиотиков в течение 7–14 дней:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки +



- амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки
- или метронидазол 500 мг 2 раза в сутки.

XXII конференция европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* (Португалия, 2009 г.) подтвердила лидирующие позиции тройной терапии для эрадикации НР (O'Connor A. et al., 2009).

Эффективность схемы первой линии по данным анализа мультицентровых исследований, проведенных D. Graham и A. Shiotani в 2008 году, оказалась достаточно высокой и составляла от 69 до 88% (рис. 2.39).

Маастрихт III (2005) в качестве альтернативной терапии первой линии рекомендовал четырехкомпонентную схему (Malfertheiner P. et al., 2007).

Для лечения по этой схеме используются следующие препараты в течение 10 дней:

- ИПП в стандартной дозе 2 раза в день +
- амоксициллин 1000 мг 2 раза в день +
- кларитромицин 500 мг 2 раза в день +
- препараты висмута.

Входящий в состав схему висмут способствует преодолению резистентности антибиотиков к НР.

Суммарный эффект ингибиторов протонной помпы и антибиотиков превосходит простую сумму антихеликобактерных эффектов каждого отдельного препарата схемы. Ингибиторы протонной помпы имеют с антибиотиками прямой синергизм, потенцируя эффекты друг друга.

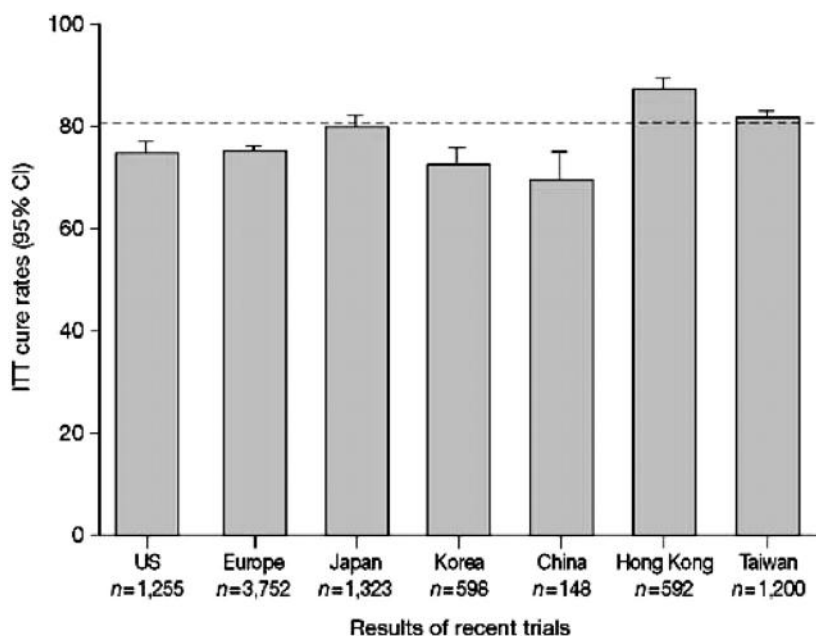


Рис. 2.39. Эффективность эрадикационной терапии: ИПП + амоксициллин + кларитромицин (Graham D., Shiotani A., 2008)

Основным антибиотиком большинства схем эрадикационной терапии является кларитромицин. Он единственный из многих антибиотиков, даже в составе монотерапии, обеспечивает эрадикацию почти в 40% случаев.

Очень важной особенностью кларитромицина является его способность разрушать матрикс биопленок различных бактерий. Матрикс составляет основу биопленки, 5–35% которой составляют бактерии. Матрикс чаще всего представляет собой экзополисахарид. По данным Американских центров контроля и профилактики заболеваний, до 65% всех бактериальных инфекций человека протекают с образованием биопленок.

Бактерия НР также обладает способностью формировать биопленки, способствующие невосприимчивости бактерии к антибиотикотерапии и защищающие клетки бактерий от иммунного ответа хозяина. Предполагают, что это увеличивает их выживаемость в кислой и агрессивной среде желудка (Stark R.M. et al., 1999). Резистентность микроорганизма в составе биопленки может возрастать в 10–1000 раз.

Кларитромицин является единственным препаратом из числа рекомендуемых для эрадикации, обладающим специфическим действием на матрикс биопленки. Как известно, ранее, еще на этапе применения моноантибиотикотерапии с целью эрадикации, кларитромицин демонстрировал наивысшую эффективность, превосходящую таковую амоксициллина и метронидазола. Впоследствии, при внедрении в практику многокомпонентной терапии, схемы, включающие кларитромицин, как правило, также обладали наибольшей эффективностью. Возможно, именно активность кларитромицина в отношении биопленок объясняет эту закономерность.

По данным ряда исследований, благодаря механизму действия, не связанному с прямым антибактериальным эффектом, кларитромицин способен разрушать биопленки, образованные резистентными к нему, возбудителями. Добавление кларитромицина в схему позволяет повысить эффективность других антибактериальных препаратов даже в том случае, если возбудитель не обладает чувствительностью к данному макролиду (Tanaka G. et al., 2000; Tateda K. et al., 2007). Данный принцип применим и к эрадикационной схеме. Это подтверждается исследованиями, в которых была показана высокая эффективность эрадикационных схем, включающих кларитромицин, даже в отношении резистентных к нему штаммов НР (Aydin A., 2005).

Кроме того, одним из перспективных направлений преодоления резистентности НР к кларитромицину является адекватная желудочная кислотосупрессия при эрадикационной терапии. M. Sugimoto и соавт. (2008) установлено, что эрадикация НР оказывается эффективной, независимо от чувствительности НР к кларитромицину, если время с внутрижелудочным  $\text{pH} < 4,0$  менее чем 10% в течение суток и среднесуточный  $\text{pH}$  в желудке составляет более 6 единиц.

Другим способом повышения эффективности эрадикационной терапии является проведение так называемой последовательной терапии, особенно у пациентов в группах с высоким риском неудачи эрадикации (курение и другие факторы) и с кларитромицинрезистентными штаммами НР. Последовательная терапия была рекомендована в 2008 г. Европейской группой по изучению НР в качестве терапии первой линии (Vaira D. et al., 2007).

Лечение проводится в 2 этапа. На первом этапе в первые 5 дней назначаются:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки.

В последующие 5 дней:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки +
- тинидазол 500 мг 2 раза в сутки.

Уровень эрадикации при хорошей переносимости лечения составил 91–95%. Метаанализ 10 исследований, посвященных оценке эффективности последовательной терапии у 2747 пациентов, показал, что данное лечение оказалось эффективнее стандартной тройной терапии для эрадикации инфекции НР у пациентов, впервые проходящих лечение. При последовательной терапии частота эрадикации НР составила 93,4%, при стандартной тройной терапии — 76,9%. Частота эрадикации у кларитромицинрезистентных пациентов при последовательной терапии составила 83,3%, а при тройной терапии — 25,9% (отношение шансов — 10,21;  $P < 0,001$ ). Последовательная терапия оказалась эффективнее 10-дневной тройной терапии: отношение шансов 2,92;  $P < 0,05$  (Jafri N. et al., 2008; Gatta L. et al., 2009).

При неэффективности терапии первой линии используется терапия второй линии:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в сутки +
- метронидазол 500 мг 2 раза в сутки +
- тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки

Курс лечения составляет 7–14 дней.

В то же время большинство авторов приходит к заключению, что данная квадротерапия в России не должна применяться в связи с тотальной резистентностью к метронидазолу (Цуканов В.В. и др. 2010).

Альтернативой терапии второй линии может служить комбинация ИПП (два раза в день) + амоксициллин (2000 мг/сут) + левофлоксацин (1000 мг/сут). Она эффективна в качестве терапии второй линии и может иметь меньше побочных эффектов, чем традиционная квадротерапия (Gisbert J.P., De la Morena F., 2006).

Частота эрадикации по этой схеме в качестве терапии второй линии составляет 77%. Схема с левофлоксацином в настоящее время занимает ведущие позиции в качестве терапии второй линии (Gisbert J.P. et al., 2008).

XXII конференция Европейской группы по изучению *Helicobacter* (2009 г.) рекомендовала в качестве терапии третьей линии схему с противотуберкулезным антибиотиком рифабутином (O'Connor A. et al., 2009):

- ИПП (два раза в день) +
- амоксициллин (1 г два раза в день) +
- рифабутин (150 мг два раза в день) в течение 10 дней.

Исследование более чем у 100 пациентов с одной предыдущей неудачной эрадикацией и резистентностью НР к метронидазолу и кларитромицину показало, что тройная терапия с эзомепразолом (40 мг), моксифлоксацином (400 мг) и рифабутином (300 мг 1 раз в день) в течение 7 дней эффективна в 77,7% случаев.

Дополнительная терапия пробиотиками увеличивает частоту эрадикации. Так, метаанализ 8 исследований показал, что частота эрадикации НР при использовании тройной терапии составила 77,0%, а при тройной терапии плюс лактобактерии — 82,3% ( $P = 0,01$ ) (Zou J. et al. Meta-analysis, 2009). Установлено, что пробиотики уменьшают воспаление и стабилизируют барьерную функцию слизистой оболочки

желудка, уменьшают адгезию НР к эпителиоцитам, ингибируют рост НР и в конечном итоге уменьшают частоту побочных эффектов эрадикации.

Правилом антибактериальной терапии считается достижение эрадикации при снижении риска селекции резистентных штаммов. С этой целью и для повышения эффективности терапии в Маастрихтских рекомендациях III продолжительность лечения увеличена с 7 до 14 дней, так как увеличение длительности традиционной трехкомпонентной терапии приводит к значительному увеличению уровня успешной эрадикации. А включение в схему пробиотиков достоверно уменьшает случаи реинфекции в течение последующих 12 мес (Franceschi F. et al., 2007; Debretseni K. et al., 2006).

Не менее важной проблемой является выбор метода для оценки успешности эрадикации. Применение антибактериальных препаратов резко снижает количество НР в слизистой оболочке желудка, поэтому сразу после лечения даже в случае его неэффективности бактерия нередко не обнаруживается.

Появление бактерий в организме больного спустя год после лечения расценивается как рецидив инфекции (а не реинфекция) и требует назначения более эффективной эрадикационной схемы (Маев И.В., Самсонов А.А., 2006). Однако после эрадикационной терапии в ряде случаев встречаются штаммы НР, которые не были характерны для данного пациента до проведения антимикробного лечения. Наиболее частый вариант — переход метронидазол- и кларитромицин-чувствительных штаммов в резистентные (Nada T. et al., 2004), что диктует необходимость определения антимикробной чувствительности после неудачной эрадикации.

При наличии некоторых отличий в антисекреторных свойствах эффективность комплексной эрадикационной терапии с применением современных ингибиторов протонной помпы практически не отличается (Keum B. et al., 2005). Об этом свидетельствует большое количество мультицентровых исследований.

Прекращение курения в некоторых случаях оказывает положительное влияние на течение кислотозависимых заболеваний и влияет на эффективность эрадикационной терапии. Установлено, что сигаретный дым вызывает индукцию ферментов цитохрома P450, приводит к ускорению метаболизма ингибиторов протонной помпы и, вследствие этого, к ослаблению их антисекреторных эффектов. T.Suzuki и соавт. (2007) при обследовании 142 человек установили, что курение является независимым фактором риска неудачной эрадикации НР (ОР = 2,81). Эффективность эрадикации НР (лансопразол+аммоксициллин + кларитромицин) оказалась достоверно ниже у курящих пациентов, особенно у медленных метаболизаторов (табл. 2.53).

Таблица 2.53

**Эффективность эрадикации НР, полиморфизм P450 2C19 и курение**

	Среди некурящих, %	Среди курильщиков, %
Гомозиготы EM	58,5	50,0
Гетерозиготы EM	67,3	46,7
Медленные инактиваторы PM	67,3	20,0

## Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикотерапии

Современные научно обоснованные и стандартизированные схемы эрадикационной терапии, к сожалению, не приводят к полному уничтожению бактерии. Эффективность эрадикации НР варьирует в различных регионах мира от 30 до 90%.

Одной из основных причин неудач при ЭТ считается резистентность бактерии к используемым антибиотикам. В настоящее время описана резистентность НР ко всем группам антибиотиков, которые используются в схемах противохеликобактерной терапии: производным нитроимидазола, макролидам, лактамам, тетрациклинам и нитрофуранам.

В значительной степени прогноз эрадикационной терапии определяется резистентностью НР к кларитромицину (Lee J., 2005), так как именно данный препарат входит в состав наиболее эффективных схем терапии хеликобактериоза. Известно, что устойчивость НР к кларитромицину является ключевым предиктором неэффективности данных схем эрадикационной терапии в целом, поэтому использование кларитромицина в терапии 1-й линии, согласно Третьему Маастрихтскому соглашению, имеет смысл только в том случае, если первичная устойчивость к этому антибиотику составляет менее 15–20%.

Практическое значение резистентности НР к кларитромицину подчеркивается F. Megraud (2004) при анализе 20 европейских исследований, в которых проведена оценка результатов стандартной тройной терапии 1-й линии у 2751 пациента. В случае чувствительности штаммов НР к кларитромицину эрадикация достигалась в среднем у 88%, а при устойчивости — только у 18% пациентов.

Развитие первичной резистентности бактерий к макролидам, как и к другим антибиотикам, зависит от частоты их применения, в основном при инфекционных и респираторных заболеваниях. В то же время резистентность НР к кларитромицину в определенной степени определяется экономическими условиями. Так, низкие показатели резистентности НР к антибиотикам у населения развивающихся стран, вероятно связаны с ограниченным применением данных средств, поскольку в большинстве случаев указанные препараты не производятся собственной промышленностью, а стоимость экспортируемых препаратов высока.

В то же время прямая взаимосвязь между увеличением частоты назначения кларитромицина и уровнем резистентности к нему НР существует не всегда. Так, например в Голландии, увеличение потребления кларитромицина не привело к значительному росту резистентности бактерии, что возможно объясняется осторожным отношением к антибиотикам в данной стране, отличающейся самым низким потреблением антибиотиков среди стран Европейского союза (Cars O., 2001).

Вторичная (приобретенная) резистентность НР к применяемым антибиотикам, как правило, обусловлена неадекватным лечением: заниженными дозами препаратов, применением неполных схем лечения, несоблюдением сроков лечения и кратности приема. При этом определенное значение имеют этнические особенности пациентов. Установлено, что статистически значимым фактором риска развития вторичной резистентности НР к кларитромицину является черная раса (Duck W., 2004).

Для оценки прогноза эрадикационной терапии существенное значение имеет индивидуальный антибактериальный анамнез пациента. Так, ретроспективное когортное исследование, проведенное в США, показало, что увеличение числа курсов

лечения макролидными антибиотиками неизбежно влечет за собой рост резистентности НР к кларитромицину (McMahon B., 2003). Неблагоприятное влияние предшествующего приема антибиотиков на эффективность эрадикационной терапии была продемонстрирована недавно в исследовании, проведенном в Финляндии (Koivisto T., 2005).

Современные стандартизированные методы определения чувствительности к антибиотикам подразделяются на методы серийных разведений (в агаре и бульоне, метод микроразведений), диффузионные (диско-диффузионный метод и метод Е-тестов) и молекулярные методы.

Методы серийных разведений и Е-тесты (определение минимальной ингибирующей концентрации с помощью градиентных полосок) позволяют получить количественную характеристику чувствительности микроорганизмов — МПК антибиотика в отношении данного возбудителя. Диско-диффузионный метод — наиболее простой, удобный и широко используемый при рутинном микробиологическом исследовании чувствительности. Он основан на регистрации диаметра зоны подавления роста микроорганизма вокруг бумажного диска с антибиотиком. В установленных пределах величина диаметра зоны подавления роста пропорциональна величине МПК, поэтому диско-диффузионный метод позволяет косвенно судить о её величине. Диско-диффузионный метод является полуколичественным и позволяет подразделить все штаммы на три категории — чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные, но при регистрации и анализе диаметра зон он в ряде случаев приближается к количественным методам. Оценка результатов проводится с использованием критериев интерпретации, разработанных на основе корреляции значений диаметров зон подавления роста и МПК антибиотика (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1999).

Молекулярные методы, в свою очередь, подразделяются на тесты, основанные на амплификации 23S рРНК или гибридизации (FISH-анализ).

Существует несколько механизмов формирования приобретенной резистентности к кларитромицину (Leclercq R., 2002):

- модификация мишени (метилирование рибосом, мутации в рРНК, мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22);
- активное выведение антибиотика из бактерии;
- ферментативная инактивация.

Механизм формирования резистентности НР к кларитромицину заключается в точечных хромосомных мутациях, приводящих к замене нуклеотидов в различных участках 23S рРНК, что приводит к нарушению связывания антибиотика с мишенью действия. Большинство авторов придерживаются точки зрения о появлении резистентных штаммов как результата точечных мутаций ранее существующих чувствительных штаммов (Kim J.J., 2003; De Francesco V., 2006), а не как следствие обмена генетическим материалом между различными штаммами бактерии (Yakoob J., 2004).

В настоящее время описано более 20 мутаций, определяющих резистентность НР к кларитромицину (табл. 2.54).

При этом наиболее часто выявляются мутации: A2143G, A2142G и A2142C, частота которых, по сводным данным разных исследований, составляла 69,8, 11,7 и 2,6% соответственно (Рачина С.А., 2005). До сих пор дискуссионным остается вопрос о

Мутации в рРНК НР, определяющие резистентность бактерий к кларитромицину

Мутация	Страна	Автор, год	Примечание
A2142G A2142C A2143G T2182C		Захарова Н.В., 2009 Garrido L., 2007 Schabereiter-Gurtner C., 2004	Наиболее часто встречающиеся мутации
C2611A	Япония	Rimbara E., 2008	Низкорезистентные штаммы
C2147G G1939A T1942C	Чили	Garrido L., 2007	Низкорезистентные штаммы
C2195T	Италия	Posteraro P., 2006	Обнаруживается совместно с A2143G
A2144T	Италия	Toracchio S., 2004	
A2142T T2269G T2221C C2695G T1944C	Япония	Kuwahara H., 2009	Индукцированы воздействием пероксинитрита
T2717C	Италия	Fontana C., 2002	
T2190C C2195T A2223G	Корея	Kim J.M., 2008	Обнаруживаются совместно с A2143G+T2182C

роли такой часто встречающейся мутации, как T2182C, в развитии резистентности к кларитромицину у НР. За последнее десятилетие опубликованы работы, результаты которых, как подтверждают (Khan R., 2004; Chihu L., 2005; Posteraro P., 2006; Kim J.M., 2008), так и опровергают данную точку зрения (Buruco C., 2005; Moder K., 2007).

Чувствительными считаются штаммы НР с МПК от 0,016 до 0,125 мкг/мл. Резистентность к кларитромицину сопровождается значительным повышением МПК. При этом наличие мутаций A2142G и A2142C характеризуется высоким уровнем МПК для кларитромицина (более 64 мг/мл), в то время как для мутации A2143G характерны более низкие показатели МПК.

НР содержит два 23S рРНК гена, и в большинстве случаев мутации обнаруживаются в обеих копиях. В то же время описаны случаи гетерогенности в пределах одного штамма, что приводит к резистентности к кларитромицину, но характеризуется значительно меньшим уровнем МПК. Редкая распространенность гетерогенности штамма отражает высокую эффективность ДНК-рекомбинации, когда мутация в одной спирали переходит на вторую спираль 23S рРНК, что ведет к восстановлению высокого уровня резистентности к кларитромицину (Feydt-Schmidt A., 2002; van Doorn L., 2001; Megraud F., 2004).

Вопросы взаимосвязи НР-кларитромицин резистентных штаммов с различными генетическими факторами по-разному освещаются учеными различных географических зон. Так, в работе итальянских авторов (De Francesco V., 2006) не было найдено зависимости между резистентностью к кларитромицину и *vacA/cagA*-генотипом, в то время как исследователи из Северного Уэльса сообщают о сильной



корреляции между наличием кларитромицинрезистентных бактерий и присутствием одновременно *cagA* и *slm2 vacA* аллельной комбинации (100% резистентных и менее 50% чувствительных штаммов) (Elviss N., 2004).

Чрезвычайно важно, что при оценке чувствительности НР к кларитромицину необходимо учитывать возможность сосуществования у одного пациента нескольких штаммов НР: чувствительных и резистентных (Posteraro P., 2006; Захарова Н.В., 2009). В этом случае при определенном соотношении штаммов (10:1) «чувствительный» генотип может подавлять амплификацию мутантного (резистентного), что может привести к диагностическим ошибкам при использовании различных методов верификации мутации (Schabereiter-Gurtner C., 2004).

Помимо наличия одиночной мутации в последнее время все чаще публикуются работы, свидетельствующие о возможности одновременного существования нескольких мутаций, ответственных за резистентность к кларитромицину у одного штамма НР. Так, в работе чилийских авторов (Garrido L., Toledo H., 2007) из 10 резистентных штаммов только в 4 случаях была выявлена одиночная мутация, в то время как в оставшихся штаммах определялось 2 и более мутаций, ответственных за невосприимчивость к макролиду. В исследовании итальянских ученых, проведенных на большем материале, приводятся данные о выявлении единичной мутации в 74%, в то время как в оставшихся 26% случаях выявлялась комбинация одного или более мутантных штаммов с диким типом (Togacchio S., 2004). Близкие значения (20,4%) были зафиксированы и в работе азиатских коллег (Noguchi N., 2007).

Особого внимания заслуживает работа Kim J.M. и соавт. (2008), где показано, что в первичных изолятах (от пациентов без предшествующего лечения) встречаются наиболее распространенные штаммы, такие как A2143G и T2182C. В то время как при вторичной резистентности наблюдается более выраженное разнообразие 23S рРНК мутантных штаммов, представленное не только двойными A2143G + T2182C, но и тройными (A2143G + T2182C+T2190C, A2143G + T2182C+C2195T и A2143G + T2182C + A2223G) мутациями. Наличие A2143G у всех вторично резистентных штаммов послужило основанием для выделения так называемых главных и вспомогательных мутаций.

В то же время существует предположение о ряде редко встречающихся мутаций, как о маркерах азиатских популяций, а не как о штаммах, играющих самостоятельную роль в развитие резистентности (Khan R., 2004). Существуют различия в частоте встречаемости отдельных штаммов по странам. Так, в штаммах, изолированных у корейских и китайских пациентов, не было выявлено A2142G-мутации (Chen S., 2008; Kim J.M., 2008). Данные мутации у кларитромицинрезистентных штаммов НР также не выявлялись в работах других авторов (Khan R., 2004; Fontana C., 2003).

Уровень первичной резистентности НР к кларитромицину в различных регионах мира представлен в табл. 2.55. К странам, которые преодолели 20%-й порог кларитромициновой резистентности относят Чили, некоторые районы Италии. В то же время в большинстве стран Европы и Азии по-прежнему возможно использование кларитромицина в схемах эрадикации НР первой линии.

Данные российских исследователей в целом совпадают с европейскими тенденциями. С одной стороны, наблюдается рост показателей резистентности НР к кларитромицину, а с другой — наблюдаются существенные различия в антибиотикорезистентности

Уровень первичной резистентности НР к кларитромицину в различных регионах мира

Страна	Метод	Количество образцов	Уровень первичной резистентности, %	Автор, год
Голландия	ДД	1123	1	Janssen M., 2006
Финляндия	Е-тест	342	2	Koivisto T., 2004
Хорватия	АД	816	8,2	Filipec Kanizaj T., 2009
Китай	ДД	108	8,3	Huang L., 2009
Англия	ДД	1310	8,3	Chisholm S., 2007
Ирландия	Е-тест	45	8,9	Hooton C., 2006
Иран	АД	106	9,4	Kohanteb J., 2007
Ю. Тайвань	АД + Е-тест	210	9,5	Hung K., 2008
Уэльс	ДД	1310	12,7	Chisholm S., 2007
Ю. Корея	АД + Е-тест	65	13,8	Kim J., 2006
Китай	ПЦР	260	13,8	Liu Z., 2008
Иран	ДД + Етест	100	16	Rafeey M., 2007
Ю-В. Турция	Е-тест	142	16,4	Tüzün Y., 2008
Северная и центральная Италия	Е-тест	255	16,9	Zullo A., 2007
Ю. Корея	ДД	93	17,2	Sung H., 2006
Венгрия	FISH	238	17,3	Buzás G., 2007
Болгария	Е-тест	613	17,8	Boyanova L., 2008
Италия	Е-тест	109	18	Romano M., 2008
Чили	АД	50	20	Garrido L., 2007
Центральная Италия	АД + Е-тест	235	21	Toracchio S., 2004
Италия	ПЦР	62	24,1	De Francesco V., 2006

Обозначения: АД — делюция в агаре, ДД — дисковый диффузионный метод, Е-тест — определение минимальной ингибирующей концентрации (градиентные полоски).

по регионам России, с максимальными показателями в центральных мегаполисах России. При этом большинством авторов признается, что критический порог кларитромициновой резистентности в 20% не преодолен (Кудрявцева Л.В. и др., 1998, 2001, 2004; Лапина Т.Л., 2006).

Динамика резистентности НР к кларитромицину не характеризуется неуклонным прогрессивным ростом. В зависимости от эпидемиологических, экономических и других причин периодически отмечаются снижения кларитромициновой резистентности НР. Так, в 2001 г. в России уровень резистентности НР к кларитроми-

цину несколько снизился. Если в 1999 г. в Москве он составлял 17,1%, в 2000 г. — 16,6%, то в 2001 г. — 13,8% (Кудрявцева Л.В., 2001). В Казани в 2007 г. резистентные штаммы НР определялись только в 15% случаев (Консолар М., 2007).

На этом фоне тревожными представляются данные исследователей из Санкт-Петербурга, представляющие критический уровень резистентности к кларитромицину в 22 и 39,2% у детей (Мишкина Т.В., 2007; Паролова Н.И., 2008) и 40% у взрослых (Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., 2008) по данным молекулярно-генетического метода ПЦР. К сожалению, в первом случае авторами не указаны определяемые мутации, а во втором — какую резистентность (первичную или вторичную) исследовали у пациентов.

Молекулярные методы, несмотря на их преимущества в скорости, тем не менее не лишены недостатков. Так, в одном из исследований (Feydt-Schmidt A., 2002) из 69 случаев в 11 были получены расходящиеся с диффузионным методом результаты, что было связано с наличием в культуре одновременно чувствительных и резистентных штаммов. Такие же трудности были обнаружены и для наиболее многообещающего в настоящее время ПЦР «реального времени», когда чувствительность теста при анализе биоптатов составила 82%, а при анализе образцов из кала 73%, что явилось следствием ошибок в диагностике случаев с присутствием одновременно мутантных и диких генотипов (Schabereiter-Gurtner C., 2004).

Кроме того, необходимо учитывать, что результаты любого исследования направлены на поиски именно той мутации, которая изучается в данной работе. Как результат полученные данные могут не отражать реальный уровень конкретных мутаций, ответственных за возникновение резистентности (Megraud F., 2004; Sezgin O., 2008).

Оценивая чувствительность НР к кларитромицину молекулярными методами, чрезвычайно важно помнить, что не всегда существует прямая зависимость между выявленной мутацией, ответственной за резистентность к кларитромицину, и фенотипическим проявлением данной мутации (Moder K., 2007; Noguchi N., 2007). Поэтому в таком важном вопросе, как определение резистентности к кларитромицину, следует учесть, что точность более важный параметр, чем скорость.

Одним из перспективных направлений преодоления резистентности НР к кларитромицину является использование адекватной желудочной кислотосупрессии при эрадикационной терапии. М. Sugimoto и соавт. (2008) установлено, что эрадикация НР оказывается эффективной независимо от чувствительности НР к кларитромицину, если время с внутрижелудочным рН < 4,0 менее чем 10% в течение суток и среднесуточный рН в желудке составляет более 6 единиц.

Таким образом, в настоящее время в России применение кларитромицина в составе первой линии эрадикационной терапии НР остается клинически оправданным. Убедительных исследований, свидетельствующих о преодолении в большинстве регионов России критического порога резистентности НР к кларитромицину на данный момент нет.

Очень важной особенностью кларитромицина является его способность разрушать матрикс биопленок различных бактерий. Матрикс составляет основу биопленки, 5–35% которой составляют бактерии. Матрикс чаще всего представляет собой экзополисахарид. Известно, что НР обладает способностью формировать биопленки

способствующие невосприимчивости бактерии к антибиотикотерапии и защищающие клетки бактерий от иммунного ответа хозяина. Предполагают, что это увеличивает их выживаемость в кислой и агрессивной среде желудка (Stark R. M. et al., 1999).

Резистентность микроорганизма в составе биопленки может возрастать в 10–1000 раз (Hoyle B., Costerton J., 1991; Lewis K., 2001; Mah T., O'Toole G., 2001). По данным Американских центров контроля и профилактики заболеваний, до 65% всех бактериальных инфекций человека протекают с образованием биопленок.

Кларитромицин является единственным препаратом из числа рекомендуемых для эрадикации, обладающим специфическим действием на матрикс биопленки. Как известно, ранее, еще на этапе применения моноантибиотикотерапии с целью эрадикации, кларитромицин демонстрировал наивысшую эффективность, превосходящую таковую амоксициллина и метронидазола. Впоследствии при внедрении в практику многокомпонентной терапии, схемы, включающие кларитромицин, как правило, также обладали наибольшей эффективностью. Возможно, именно активность кларитромицина в отношении биопленок объясняет эту закономерность.

По данным ряда исследований, благодаря механизму действия, не связанному с прямым антибактериальным эффектом, кларитромицин способен разрушать биопленки, образованные резистентными к нему, возбудителями. Добавление кларитромицину в схему позволяет повысить эффективность других антибактериальных препаратов даже в том случае, если возбудитель не обладает чувствительностью к макролиду (Tanakaa G. et al., 2000; Daniel J., Keyser R., 2004; Tateda K. et al., 2007). Можно предположить, что данный принцип применим и к эрадикационной схеме. Это предположение подтверждает существование работ, в которых была показана высокая эффективность эрадикационных схем, включающих кларитромицин, даже в отношении резистентных к нему штаммов НР (Aydin A., 2005).

Другим способом повышения эффективности эрадикационной терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС является проведение так называемой последовательной терапии, особенно у пациентов в группах с высоким риском неудачи эрадикации (курение и др.) и с кларитромицинрезистентными штаммами НР. Лечение проводится в 2 этапа (Chey W. et al., 2007). На первом этапе в первые 5 дней назначаются:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки.

В последующие 5 дней:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки +
- тинидазол 500 мг 2 раза в сутки.

Уровень эрадикации при хорошей переносимости лечения составил 91–95%. Следует отметить, что в России крупных исследований последовательной терапии не проводилось.

Правилом антибактериальной терапии считается достижение эрадикации при снижении риска селекции резистентных штаммов. С этой целью и для повышения эффективности терапии в Маастрихтских рекомендациях III продолжительность лечения увеличена с 7 до 14 дней (O'Moagain C., 2005), так как, согласно последним исследованиям, увеличение длительности традиционной трехкомпонентной терапии

приводит к значительному увеличению уровня успешной эрадикации (Dore M. et al., 2006; Ford A. et al., 2002). А включение в схему пробиотиков достоверно уменьшило случаи реинфекции в течение последующих 12 месяцев (Franceschi F. et al., 2007; Debretseni K. et al., 2006).

Не менее важной проблемой является выбор метода для оценки успешности эрадикации. Применение антибактериальных препаратов резко снижает количество НР в слизистой оболочке желудка, поэтому сразу после лечения даже в случае его неэффективности бактерия не обнаруживается.

Появление бактерии в организме больного спустя год после лечения расценивается как рецидив инфекции (а не реинфекция) и требует назначения более эффективной эрадикационной схемы (Маев И.В., Самсонов А.А., 2006). Однако после эрадикационной терапии в ряде случаев встречаются штаммы НР, которые не были характерны для данного пациента до проведения антимикробного лечения. Наиболее частый вариант — переход метронидазол- и кларитромицинчувствительных штаммов в резистентные (Nada T. et al., 2004), что диктует необходимость определения антимикробной чувствительности после неудачной эрадикации.

### *Заключение*

Таким образом, ранняя диагностика пре- и неопластических изменений СОЖ в настоящее время является одной из ключевых проблем обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. При этом совершенно очевидно, что возможности современной морфологической диагностики весьма ограничены в силу своей инвазивности и сложности. В этой связи представленные направления диагностики хронического НР-ассоциированного гастрита, раннего выявления атрофических, метапластических, диспластических и неопластических изменений СОЖ могут способствовать совершенствованию лечебно-диагностической работы в отношении ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Совершенствование диагностики и лечения онкологических заболеваний различной локализации у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС подразумевает:

- динамическое наблюдение данного контингента, включающее:
  - ежегодную хромогастроскопию с обязательной биопсией из очагов прокрашивания;
  - серологический мониторинг функциональной активности СОЖ (Biohit GastroPanel);
  - контроль эффективности эрадикации НР (не менее трех методов);
  - ежегодную рентгенографию желудка для исключения диффузного рака желудка.
- раннюю диагностику нарушений клеточного обновления СОЖ (атрофии, метаплазий и дисплазий) методом хромогастроскопии, гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки;
- эффективную диагностику хеликобактериоза (не менее трех методов);
- эрадикационную терапию НР с использованием эффективных схем;
- современное лечение хронического панкреатита.

## Литература

- Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: «Триада-Х», 1998. — 496 с.
- Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — С. 80–85, 272.
- Бабак О.Я. Ингибиторы протонной помпы. Вопросы и ответы // Сучасна гастроетерологія. — 2003. — № 3. — С. 4–8.
- Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // Рос. журн.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 3. — С. 7–14.
- Бельмер С.В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора // Лечащий врач. — 2009, № 8. — С. 11–15.
- Данилова И.А., Мерабишвили В.М., Аничков М.Н., Ченик О.Ф. Анализ современного патоморфоза рака желудка на популяционном уровне // Медицинский академический журнал. — 2008. — № 3. — С.35–45.
- Денисов Л.Е., Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. и др. Формирование групп риска по раку желудка // Кремлевская мед. — 1999. — № 1. — С. 13–17.
- Захарова Н.В. *Helicobacter pylori*-ассоциированные хронические гастриты (патогенез, возможности дифференцированной терапии): автореф. дис. докт. мед. наук. — СПб., 2009. — 41 с.
- Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Баранская Е.К. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (пособие для врачей). — М., 2004. — 89 с.
- Исаков В. А., Морозов С. В., Ставраки Е. С., Комаров Р. М. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 1. — С. 20–29.
- Исаков В.А., Дамарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медирактика-М, 2003. — 412 с.
- Консолар М. Новые подходы к диагностике и элиминации *Helicobacter pylori* при язвенной патологии желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Казань, 2007. — 23 с.
- Копнин Б.П. Механизмы действия онкогенов и опухолевых супрессоров. Обзор. Российский онкологический WWW-сервер. Библиотека.
- Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 1–4.
- Коротько Г.Ф. Саморегуляция панкреатической секреции// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. — 1994. — № 3. — С. 10–15.
- Котелевец С.М. Хронический атрофический гастрит и проблема скрининга предраковых изменений слизистой оболочки желудка: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2007. — 40 с.
- Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. — СПб.: КОСТА, 2006. — 208 с.
- Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *H. pylori* к амоксицилину, кларитромицину и метронидазолу в России и ее клиническое значение. Материалы II международного симпозиума «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*». — М., 1999. — С. 17–18.
- Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иваников И.О. и др. Резистентность *H.pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 г. // Педиатрия. — 2002. — № 2 (приложение). — С. 61–63.
- Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. Пособие для врачей. — М., 2004. — 145 с.
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А., Бутов М.А., Еремينا Е.Ю., Зинчук Л.И., Цуканов В.В. Многоцентровое исследование



«Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 6. — С. 4–13.

*Летягин В.П.* Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. — М.: Изд-во «Миклош», 2004. — 27 с.

Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. Руководство для врачей под общей ред. Алексанина С.С. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. — С. 309–340.

*Лукина А.С., Неустров В.Г.* Эндоскопическая диагностика и классификация пищевода Барретта. Современное состояние и история вопроса // Клиническая эндоскопия. — 2008. — № 3(16). — С. 28–37.

*Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А.* Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 4. — С. 38–48.

*Маев И.В., Самсонов А.А.* Панзинорм форте-Н — эффективное средство для адекватной терапии синдрома мальдигестии/мальабсорбции // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 16–21.

*Мазуренко О.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: где мы находимся сейчас и к чему стремимся? Здоровье Украины // Медицинская газета. — 2009. — № 6/1. — С. 18–19.

*Мерабишвили В.М.* Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. — СПб., 2007. — 124 с.

*Мишкина Т.В.* Диагностическая значимость метода полимеразной цепной реакции при генотипировании *Helicobacter pylori* у детей с хронической гастродуоденальной патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 23 с.

*Мозговой С.И., Яковлева Э.В., Лининг Д.А., Кононов А.В.* Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: классификация, методика детекции и сложности гистопатологической интерпретации с позиции современной практической гистохимии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1 (внеочередной вып.). — С. 114–125.

*Морозов С.В., Цодикова О.М., Исаков В.А., Гуцин А.Е., Шипулин Г.А.* Сравнительная эффективность антисекреторного действия рабепразола и эзомепразола у лиц, быстро метаболизирующих ингибиторы протонного насоса // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 6. — С. 28–31.

*Паролова Н.И.* Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 19 с.

*Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Малихова О.А. и др.* Пищевод Барретта: современное состояние проблемы // Альманах эндоскопии. — 2002. — № 1. — С. 94–99.

*Рафина С.А., Страчунский Л.С., Козлов Р.С.* Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического применения в XXI веке? // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2005. — № 4. — С. 369–392.

*Решетникова О.В., Курилович С.А., Кротов С.А. и др.* Неинвазивная диагностика хронического атрофического гастрита при помощи серологического исследования // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 11. — С. 39–41.

*Саблин О.А., Бутенко Е.В.* Ферментные препараты в гастроэнтерологии // Consilium medicum. — 2004. — Прил. 1. — С. 11–17.

*Симонов Н.Н., Мяукина Л.М., Филип А.В.* Проблемы диагностики и лечения раннего рака желудка (TisN0M0 и T1N0M0) // Практ. онколог. — 2001. — № 3. — С. 25–29.

*Склянская О.Л., Лапина Т.Л.* Атрофический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, как предраковое заболевание // Арх. патол. — 2004. — № 6. — С. 57–60.

*Старостин Б.Д.* Пищевод Барретта: выявление, мониторинг, лечение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 3. — С. 84–91.

*Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — 304 с.



Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация диагностики и лечения больных заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *Helicobacter pylori* / усовершенствованная медицинская технология. — СПб., 2008. — 18 с.

Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю. Ивашкин В.Т. Клиническое применение пензитала при хроническом панкреатите // Клиническая перспектива гастроэнтерол., гепатол. — 2004. — № 1. — С. 32–34.

Aboderin O., Abdu A., Odetoyn B. et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from patients in Ile-Ife, South-west, Nigeria // Afr. Health. Sci. — 2007. — Vol. 3. — P. 143–147.

Anagnostopoulos G.K., Stefanou D. Bax and Bcl-2 protein expression in gastric precancerous lesions: Immunohistochemical study // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 20. — P. 1674–1678.

Aydin A., Onder G.F., Akarca U.S., Tekin F., Tunzyürek M., Musoğlu A. The efficacy of two-week therapy with ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication in clarithromycin-resistant and -sensitive cases // Turk. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 16, N. 4. — P. 203–206.

Bermejo San Jose F., Boixeda de Miguel D., Gisbert J. et al. Efficacy of four widely used techniques of the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer disease // Rev. Clin. Esp. — 2000. — Vol. 200. — P. 475–479.

Boyanova L., Gergova G., Nikolov R. et al. Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 4. — P. 409–415.

Brandi G., Biavati B., Calabrese C. et al. Urease-Positive Bacteria Other than *Helicobacter pylori* in Human Gastric Juice and Mucosa // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 245–253.

Brenner H., Rothenbacher D., Bode G., Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study // BMJ. — 1997 — Vol. 315. — P. 1489–1492.

Böschler M., Martignoni M., Friess H., Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis // BMC Gastroenterol. — 2009. — Vol. 9. — P. 93–101.

Buttar N.S., Want K.K. and Sebo T.J. et al. Extent of high grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. // Gastroenterology. — 2001. — N 120. — P. 1630–1639.

Buzás G., Lotz G., Kiss A. et al. The epidemiology of clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* infection in Hungary // Orv. Hetil. — 2007 — Vol. 31. — P. 1461–1467.

Cameron A.J. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. Dis. Esophagus. — 2002. — Vol. 5, N 2. — P. 106–108.

Cameron A.J. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma [review] // Gastroenterol Clin North Am. — 1997. — N 26. — P. 487–494.

Cameron A.J., Lomboy C.T. and Pera M. et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Barrett's esophagus // Gastroenterology. — 1995. — N 109. — P. 1541–1546

Caro J, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine and placebo: evidence from randomized clinical trials. // Clin. Ther. — 2001. — N 23. — P. 998–101.

Cars O., Molstad S., Melander Z. Variation in antibiotic use in the European Union // Lancet. — 2001 — Vol. 357. — P. 1851–1853.

Chen S., Li Y., Yu C. Oligonucleotide microarray: a new rapid method for screening the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* for single nucleotide polymorphisms associated with clarithromycin resistance // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008 — Vol. 1. — P. 126–131.

Chey W, Buang B, Jackson R. Lansoprazole and esomeprazole in symptomatic GERD: a double-blind, randomized, multicentre trial in 3000 patients confirms comparable symptom relief // Clin. Drug Invest. — 2003. — N 23. — P. 69–84.

Chisholm S., Teare E., Davies K., Owen R. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000–2005) // Euro. Surveill. — 2007. — Vol. 7. — P. E3–4.

Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // *Cancer Res.* — 1998 — Vol. 48. — P. 3554–3560.

Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer // *Cancer Res.* — 1988. — Vol. 48. — P. 3554–3560.

Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prew.* — 1996 — Vol. 5. — P. 477–481.

Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. // *Cancer. Res.* — 1992. — Vol. 52. — P. 6735–6740.

Correa P., Haenszel W., Cuetlo C. et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 52. — P. 4737–4740.

Cossentino M.J., Wong R.K. Barrett esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma Semin. // *Gastrointest. Dis.* — 2003. — Vol. 14, N 3. — P. 994–998.

Curvers W., Baak L., Kiesslich R. et al. Chromoendoscopy and narrow-band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* — 2008 — Vol. 134. — P. 670–679.

Czaky L., Takocs T., Hegyi P. et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 597–603.

De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori* // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 2. — P. 94–100.

De Groot D. L., Van Doorn P., Van den Bulck K. et al. Detection of non-*pylori* *Helicobacter* species in “*Helicobacter heilmannii*”-infected humans // *Helicobacter.* — 2005. — Vol. 10. — P. 398–406.

Debets-Ossenkopp Y., Herscheid A., Pot R. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43. — P. 511–515.

Dent J., Brun J., Fendrick et al. on behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report // *Gut.* — 1999. — Vol. 44, Suppl. 2. — P. S1–S16.

Devesa SS., Blot W.J., Rraumeni J.R. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States // *Cancer.* — 1998. — N 15(83). — P. 2049–2053.

Deviere J., Silverman D., Pastorelli A. et al. Endoscopic implantation of a biopolymer in the lower esophageal sphincter for gastroesophageal reflux: a pilot study. Program and abstracts of Digestive Disease Week. — 2001. — May 20–23, 2001. Atlanta, Georgia. [ASGE Abstract #737].

Dominguez-Munoz J.B. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2007. — Vol. 9. — P. 116–122.

Dominguez-Munoz J.B., Iglesias-Garcha J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? // *J.O.P.* — 2010. — Vol. 2. — P. 158–162.

Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. et al. Photodynamic therapy // *J Natl Cancer Inst.* — 1998. — N 90(12). — P. 889–905.

Duck W., Sobel J., Pruckler J. et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States // *Emerg. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 6. — P. 1088–1094.

El-Omar E., Rabkin C., Gammon M., et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms // *Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 5. — P. 1193–201.

El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — N 5. — P. 17–26.

Elviss N., Owen R., Xerry J. et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance patterns and genotypes in adult dyspeptic patients from a regional population in North Wales // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004. — Vol. 2. — P. 435–440.

*Endlicher E, Knuechel R, Hauser T et al.* Endoscopic fluorescence detection of low and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation // *Gut*. — 2001. — N 48. — P. 314–319.

*Endo T, Awakawa T, Takahashi H et al.* Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. // *Gastrointest Endosc*. — 2002. — N 55(6). — P. 641–647.

*Etemad B, Whitcomb D.* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 3. — P. 682–707.

*Feydt-Schmidt A, Russmann H, Lehn N et al.* Fluorescence in situ hybridization vs. epsilon meter test for detection of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains in gastric biopsies from children // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 2073–2079.

*Figueiredo C, Machado J, Pharoah P et al.* *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2002. — Vol. 22. — P. 1680–1687.

*Filipec Kanizaj T, Katicic M, Skurla B et al.* *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens // *Helicobacter*. — 2009. — Vol. 1. — P. 29–35.

*Filipi C.J., Lehman G.A., Rothstein R et al.* Transoral, flexible, endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial // *Gastrointest Endosc*. — 2001. — N 53. — P. 416–422.

*Finkelberg D, Sahani D, DesHPande V, Brugge W.* Autoimmune pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2670–2676.

*Fontana C, Favaro M, Minelli S et al.* New site of modification of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* clinical isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 12. — P. 3765–3769.

*Fox J, Dangler C, Taylor N et al.* High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 19. — P. 4823–4828.

*Fuccio L, Zagari R.M., Eusebi L.H., Laterza L., Cennamo V., Ceroni L., Grilli D., Bazzoli F.* Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Reduce the Risk for Gastric Cancer? // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 151. — P. 121–128.

*Furuta et al.* *Clin Pharmacol Ther.* — 1999. — N 65. — P. 552–561.

*Garrido L, Toledo H.* Novel genotypes in *Helicobacter pylori* involving domain V of the 23S rRNA gene // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 5. — P. 505–509.

*Genta R, Rugge M.* Assessing risks for gastric cancer: New tools for pathologists. // *World J. gastroenterol.* — 2006 — Vol. 12. — P. 5622–5627.

*Gerson L.B., Edson R., Lavori P.W., Triadafilopoulos G.* Use of a simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96, N 7. — P. 2005–2012.

*Gossner L., Stolte M., Sroka R et al.* Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid // *Gastroenterology*. — 1998. — N 114(3). — P. 448–455.

*Graham D., Opekun A., Hammoud F et al.* Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 5. — P. 1005–1009.

*Graham D., Shiotani A.* New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 321–31.

*Gunther T, Schneider-Stock R, Pross M et al.* Alteration of p16/MTS1-tumor suppressor gene in gastric cancer // *Pathol. Res. Pract* — 1998. — Vol. 194. — P. 809–813.

*Hermanek P, Wittekind C.* The pathologist and the residual tumor classification // *Path. Res. Pract.* — 1994. — Vol. 190. — P. 115–123.

*Hooton C., Dempsey C., Keohane J et al.* *Helicobacter pylori*: prevalence of antimicrobial resistance in clinical isolates // *Br. J. Biomed. Sci.* — 2006. — Vol. 3. — P. 113–116.

Hoyle B., Costerton J. Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms // Prog. Drug. Res. — 1991. — Vol. 37. — P. 91–105.

Huang L., Cui J., Wu C. et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of early esophageal cancer and precancerous lesions // Chin. Med. J. (Engl). — 2009. — Vol. 7. — P. 776–780.

Huang L., Zhuang M., Gu C. et al. Antimicrobial resistance of 36 strains of *Helicobacter pylori* in adolescents // Zhongguo. Dang. Dai. Er. Ke. Za. Zhi. — 2009. — Vol. 3. — P. 210–212.

Hung K.H., Sheu B.S., Chang W.L. et al. Prevalence of primary fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Helicobacter pylori* at a University Hospital in Southern Taiwan // Helicobacter. — 2009. — Vol. 1. — P. 61–65.

Imai Y., Kudo S., Tsuruta O. et al. Problems and clinical significance of V type pit pattern diagnosis: report on round-table consensus meeting // Early Colorectal. Cancer. — 2001. — Vol. 5 — P. 595–613.

Inadomi J.M., Sampliner R., Lagergren J. et al. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis // Ann. Intern. Med. — 2003. — N 138(3). — P. 1–41.

Janssen M., Hendrikse L. de Boer S. et al. Helicobacter pylori antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time // Neth. J. Med. — 2006. — Vol. 6. — P. 191–195.

Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function // Mol. Cancer — 2004. — Vol. 3. — P. 26.

Kara M.A., Peters F.R., Rosmolen W. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study // Endoscopy. — 2005. — № 37. — P. 929–936.

Kara M.D., Peters F.R., Ten Kate F.J. et al. Endoscopic video autofluorescence imaging may improve the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus // Gastrointest. Endosc. — 2005. — N 61. — P. 679–685.

Keith G. Tolman, Jorg Taubel, Steven Warrington et al. Comparison of the Effects of Single and Repeated Oral Doses of Lansoprazole and Rabeprazole on Ambulatory 24-hour Intra-gastric pH in Healthy Volunteers // Clin Drug Invest. — 2006.

Kelly S., Harris K.M., Berry E., et al. A systemic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastroesophageal carcinoma // Gut. — 2001. — N 49. — P. 534–539.

Keum B., Lee S., Kim S. et al. Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rate according to different PPI-based triple therapy-omeprazole, rabeprazole, esomeprazole and lansoprazole // Korean J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 6. — P. 433–439.

Khan R., Nahar S., Sultana J. et al. T2182C mutation in 23S rRNA is associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates obtained in Bangladesh // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 9. — P. 3567–3569.

Kim J.J., Kim J.G., Kwon D. et al. Mixed-infection of antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* isolates in a single patient and underestimation of antimicrobial susceptibility testing // Helicobacter. — 2003. — Vol. 3. — P. 202–206.

Kim J.M., Kim J.S., Kim N. et al. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients // J. Microbiol. Biotechnol. — 2008. — Vol. 9. — P. 1584–1589.

Kim K., Kim M., Lee Y. et al. Clinical characteristics of 17 cases of autoimmune chronic pancreatitis // Korean J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 43. — P. 112–119.

Knop F., Vilsboll T., Larsen S. et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 292. — P. E324–E330.

Kohanteb J., Bazargani A., Saberi-Firoozi M., Mobasser A. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* to selected agents by agar dilution method in Shiraz-Iran // Indian J. Med. Microbiol. — 2007. — Vol. 4. — P. 374–377.

Koivisto T., Rautelin H., Voutilainen M. et al. Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 9. — P. 1009–1017.

Kuipers E.J., Lundell L., Klinkenberg-Knoll E.C., et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. // N. Engl. J. Med. — 1996. — N 334. — P. 1018–1022.

Kullavanijaya P., Thong-Ngam D., Hanvivatvong O. et al. Analysis of eight different methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 19. — P. 1392–396.

Kuwahara H., Kariu T., Fang J., Maeda H. Generation of drug-resistant mutants of *Helicobacter pylori* in the presence of peroxydinitrite, a derivative of nitric oxide, at pathophysiological concentration // Microbiol. Immunol. — 2009. — Vol. 1. — P. 1–7.

Labenz J., Morgner-Miehlke A. An update on the available treatments for nonerosive reflux disease. // Expert Opin Pharmacother. — 2006. — N 7. — P. 47–56.

Lambert R., Kuznetsov K., Rey J. Narrow-band imaging in digestive endoscopy // Scient. W. J. — 2007. — Vol. 7. — P. 449–465.

Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae* // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 9. — P. 2727–2734.

Lee J., Shin J., Roe I. et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2005 — Vol. 4. — P. 1600–1603.

Lee Y., Kang S., Seo J. et al. Alterations of p16INK4A and p15INK4B genes in GC // Cancer (Phila) — 1997. — Vol. 80. — P. 1889–1896.

Lewis K. Riddle of biofilm resistance // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2001. — Vol. 4. — P. 999–1007.

Liu Z., Shen J., Zhang L. et al. Prevalence of A2143G mutation of H. pylori-23S rRNA in Chinese subjects with and without clarithromycin use history // BMC Microbiol. — 2008. — Vol. 8. — P. 81.

Machado J.C., Pharoah P., Sousa S. et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma //Gastroenterol. — 2001. — Vol. 4. — P. 823–829.

Mah T., O'Toole G. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents // Trends Microbiol. — 2001. — Vol. 1. — P. 34–39.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Bazzoli F., El-Omar E., Graham D., Hunt R., Rokkas T., Vakil N., Kuipers E.J. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56, N 6. — P. 772–781.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter Pylori* Infection Berenson // Business briefing: European gastroenterology review. — 2005. — Vol. 59–60. — P. 998–999.

Manabe N., Haruma K., Hata J., Kusunoki H., Yoshida S., Futagami K., Tanaka S., Chayama K. Evaluation of esophageal motility by endosonography using a miniature ultrasonographic probe in patients with reflux esophagitis // Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37, N 6. — P. 674–678.

McMahon B., Hennessy T., Bensler J. et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 6. — P. 463–469.

Megraud F. H. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // Gut. — 2004. — Vol. 9. — P. 1374–1384.

Menke-Pluymers M.B., Hop W.C., Dees J., Van Blankenstein M., Tilanus H.W. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group // Cancer. — 1993. — N 72. — P. 1155–1158.

Mizushima T., Ochi K., Ichimura M. et al. Pancreatic enzyme supplement improves dysmotility in chronic pancreatitis patients // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 19. — P. 1005–1009.

Moder K., Layer F., König W., König B. Rapid screening of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* by pyrosequencing // J. Med. Microbiol. — 2007. — Vol. 56. — P. 1370–1376.

Mohammadi M., Doroud D., Mohajerani N., Massarrat S. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Iran // World. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 38. — P. 6009–6013.



Muller W., Schneiders A. Prognostic value of Bcl-2 expression in gastric cancer // *Anticancer research*. — 1998. — Vol. 8. — P. 4699–4704.

Murray L., Lane A., Harvey I. et al. Inverse relationship between alcohol consumption and active *Helicobacter pylori* infection: the Bristol Helicobacter project // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 11. — P. 2750–2755.

Nahon Uzan K., Levy P., O'Toole D. et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 903–909.

Noguchi N., Rimbara E., Kato A. Detection of mixed clarithromycin-resistant and -susceptible *Helicobacter pylori* using nested PCR and direct sequencing of DNA extracted from faeces // *J. Med. Microbiol.* — 2007. — Vol. 9. — P. 1174–1180.

O'Keefe S., Cariem A., Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 32. — P. 319–323.

Oberg S., De Meester T.R., Peters J.H. et al. The extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophageal sphincter and the degree of esophageal acid exposure // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1999. — N 117. — P. 572–580.

Overholt B.F., Panje H., Pour M. Barrett's esophagus: photodynamic therapy for ablation of dysplasia, reduction of specialized mucosa, and treatment of superficial esophageal cancer // *Gastrointest Endosc.* — 1995. — N 42. — P. 64–70.

Oyedemi K., Smith S., Coker A., Arigbabu A. Antibiotic susceptibility patterns in *Helicobacter pylori* strains from patients with upper gastrointestinal pathology in western Nigeria // *Br. J. Biomed. Sci.* — 2009. — Vol. 1. — P. 10–13.

Paull A. The histologic spectrum of Barrett's esophagus // *N. Engl. J. Med.* — 1976. — N 29. — P. 476–480.

Pearson R., Longnecker D., Chari S. et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 27. — P. 1–13.

Pena J., Mc Neil K., Versalovic J. Molecular evidence of *Helicobacter cinaedi* organism in human gastric biopsy specimens // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 1511–1513.

Poneros J.M., Terney G.J. et al. Diagnosis of dysplasia in Barrett oesophagus using optical coherence tomography // *Gastrointestinal endoscopy*. — 2001. — N 53. — P. 3420.

Posteraro P., Branca G., Sanguinetti M. et al. Rapid detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* using a PCR-based denaturing HPLC assay // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2006. — Vol. 1. — P. 71–78.

Rafeey M., Ghotaslou R., Nikvash S., Hafez A. Primary resistance in *Helicobacter pylori* isolated in children from Iran // *J. Infect. Chemother.* — 2007. — Vol. 5. — P. 291–295.

Reid B.J., Blount P. and Feng Z. et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high grade dysplasia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — N 95. — P. 3089–3096.

Reimer C., Sundergaard B., Hilsted L., Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy // *Gastroenterology*. — 2009. — N 137(1). — P. 80–87.

Rimbara E., Noguchi N., Kawai T., Sasatsu M. Novel mutation in 23S rRNA that confers low-level resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — Vol. 9. — P. 3465–3466.

Ruigomez A., Garcia Rodriguez L.A., Wallander M.A., Johansson S., Graffner H., Dent J. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2004. — N 20 (7). — P. 751–760.

Safdi M., Bekal P., Martin S. et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebocontrolled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 33. — P. 156–162.

Samloff M. Relationship among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology. A study of relatives of patients with pernicious anemia // *Gastroenterology*. — 1982. — Vol. 83. — P. 204–209.

Sampliner R.E., Faigel D., Fennerty M.B. et al. Effective and safe endoscopic reversal of nondysplastic Barrett's esophagus with thermal electrocoagulation combined with high-dose acid inhibition: a multicenter study // *Gastrointest Endosc.* — 2001. — N 53. — P. 554–558.

Sampliner R.E. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — N 97. — P. 1888–1895.

Schabereiter-Gurtner C., Hirschl A., Dragosics B. et al. Novel Real-Time PCR Assay for Detection of *Helicobacter pylori* Infection and Simultaneous Clarithromycin Susceptibility Testing of Stool and Biopsy Specimens // J. Clinical. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 4512–4518.

Schneider A, Lohr J., Singer M. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.

Serrano M., Hannon G., Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4 // Nature (Lond). — 1993. — Vol. 7. — P. 704–707.

Sezgin O., Aslan G., Altintaş E. et al. Detection of point mutations on 23S rRNA of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin with PCR-RFLP in gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey // Turk. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 3. — P. 163–167.

Shahamat M. Development of two PCR-based techniques for detecting helical and coccoid forms of *Helicobacter pylori* // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 3613–3619.

Sharma P. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria // Gastroenterology. — 2006. — № 131. — P. 1392–1399.

Sharma P., Jaffe P.E., Bhattacharyya A. et al. Laser and multipolar electrocoagulation ablation of early Barrett's adenocarcinoma: long-term follow-up // Gastrointest Endosc. — 1999. — N 49. — P. 442–446.

Sharma R. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria // Gastroenterology. — 2006. — № 131. — P. 1392–1399.

Sharma R., Topalovski M., Mayo M.S. Weston AR Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus // Gastrointest. Endosc. — 2001. — N 54. — P. 289–293.

Sharma R., Weston A.R., Topalovski M., Cherian R., Bhattacharyya A., Sampliner R.E. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus // Gut. — 2003. — № 52. — P. 24–27.

Singh R., Anagnostopoulos G., Yao K. et al. Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology // Endosc. — 2008. — Vol. 40. — P. 457–463.

Sipponen P., Harkonen M., Alanko A. et al. Diagnosis of atrophic gastritis from serum samples // Clin. Lab. — 2002. — Vol. 48. — P. 505–515.

Stark R., Gerwig G., Pitman R. et al. Letters in applied microbiology. — 1999. — Vol. 28. — P. 121–126.

Sugimoto M., Furuta T., Kodaira C. et al. The Degree and Duration of Acid Suppression During Treatment Is Related to *Helicobacter pylori* Eradication. — DDW, 2008.

Sung H., Chung H., Kim M., Lee G. Clinical Usefulness of Antimicrobial Susceptibility Test for *Helicobacter pylori* // Korean. J. Lab. Med. — 2006. — Vol. 3. — P. 179–184.

Suzuki T., Matsuo K., Sawaki A., Wakai K., Hirose K., Ito H., Saito T., Nakamura T., Yamao K., Hamajima N., Tajima K. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on *H. pylori* eradication success // Epidemiol Infect. — 2007. — N 135(1). — P. 171–176.

Takaoka A., Kakiuchi H., Itoh F. et al. Infrequent alterations of the p16 (MTS-1) gene in human gastric cancer // Tumour Biol. — 1997. — Vol. 18. — P. 95–103.

Takeo Y., Yoshida T., Shigemitsu T. et al. Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer and esophageal dysplasia // Hepatogastroenterology. — 2001. — N 48. — P. 453–457.

Tanaka G., Shigeta M., Komatsuzawa H., Sugai M., Suginaka H., Usui T. Effect of Clarithromycin on *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms // Chemotherapy. — 2000. — Vol. 46, N 1. — P. 36–42

Tateda K., Ishii Y., Kimura S., Horikawa M., Miyairi S., Yamaguchi K. Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems by macrolides: a promising strategy or an oriental mystery? // J. Infect. Chemother. — 2007. — Vol. 13, N. 6. — P. 357–367.



Toracchio S., Aceto G., Mariani-Costantini R. et al. Identification of a novel mutation affecting domain V of the 23S rRNA gene in *Helicobacter pylori* // *Helicobacter*. — 2004. — Vol. 5. — P. 396–399.

Triadafilopoulos G., DiBlaise J.K., Nostrant T.T. et al. Radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction for the treatment of GERD // *Gastrointest Endosc.* — 2001. — № 53. — P. 407–415.

Trolli P., Conwell D., Zuccaro G. Pancreatic enzyme therapy and nutritional status of outpatients with chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Nurs.* — 2001 — Vol. 24. — P. 84–87.

Tüzün Y., Bayan K., Yilmaz S. et al. The prevalence of primary and secondary *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and probable contributing cofactors: data from southeastern Anatolia // *Hepatogastroenterol.* — 2008. — Vol. 81. — P. 289–293.

Tytgat G. et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* — 2007. — N 27 (3) — P. 249–256.

Vakil N., Veldhuyzen van Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease (GERD) — a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — N 101 (8). — P. 1900–1920.

Van Doorn L., Glupczynski Y., Kusters J. et al. Accurate prediction of macrolide resistance in *Helicobacter pylori* by a PCR line probe assay for detection of mutations in the 23S rRNA gene: multicenter validation study // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 2001. — Vol. 5. — P. 1500–1504.

Van Laethem J.L., Cremer M., Peny M.O. et al. Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results // *Gut.* — 1998. — N 43. — P. 7447–7451.

Vuoristo M., Vaananen H., Miettinen T. Cholesterol malabsorption in pancreatic insufficiency: effects of enzyme substitution // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 102. — P. 647–655.

Waring J.P. Barrett's esophagus: Current Concepts in diagnosis and Management. SAGES Annual Scientific Session & Postgraduate Course. — March 29–April 1. — 2000. — Atlanta Georgia.

Wedlund P.J. CYP2C19 Enzyme polymorphism // *Pharmacology.* — 2000. — Vol. 61. N 3. — P. 174–183.

Weiner D., Nordberg J., Robinson R. et al. Expression of the neu gene-encoded protein (p185 neu) in human non-small cell carcinomas of the lung // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 421–425.

Weston A., Badr A. and Hassanein R. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histologic factors predictive of the development of Barrett's multifocal high grade dysplasia or adenocarcinoma // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — № 94. — P. 3413–3419.

Wildner-Christensen M., Schaffalitzky de Muckadell O. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection — how, when and in whom? // *Ugeskr. Laeger.* — 2000. — Vol. 162. — P. 3743–3747.

Wozniak D., J., Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa* // *Chest.* — 2004. — Vol. 125, N 2. — P. 62S–69S.

Wu M., Lin Y.W., Sheu J.C. et al. Intragenic homozygous deletions of MTS1 gene in gastric cancer in Taiwan // *Jpn. J. Cancer Res.* — 1996. — Vol. 87. — P. 1052–1055.

Yakoob J., Fan X., Hu G., Zhang Z. Genetic and phenotype changes following in vitro interactions between *Helicobacter pylori* strains // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 6. — P. 626–631.

Yamagishi H., Koike T., Ohara S., Horii T. et al. Early effects of Lansoprazole orally disintegrating tablets on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers // *World journal of gastroenterology.* — 2008. — Apr. 07. — N 14(13). — P. 2049–54.

Yang H., Cheng H., Sheu B.S. et al. Chronic celecoxib users more often show regression of gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 4. — P. 455–461.

Zullo A., Perna F., Hassan C. et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 12. — P. 1429–1434.

Zuniga-Noriega J., Bosques-Padilla F., Perez-Perez G. et al. Diagnostic utility of invasive tests and serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in different clinical presentations // *Arch. Med. Res.* — 2006. — Vol. 37. — P. 123–128.

## 2.5.2. Аутоиммунный панкреатит у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и современные подходы к его лечению

### *Введение*

Воздействие малых доз ионизирующего излучения может являться одной из причин, способствующих формированию аутоиммунных состояний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Как свидетельствует собственный опыт наблюдения за ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) у большинства из них воздействие малых доз ионизирующего излучения явилось одной из причин, способствующих формированию аутоиммунных и иммунодефицитных состояний (Бацков С.С. и др., 2010).

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — аутоиммунное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся фиброзно-воспалительными изменениями ее паренхимы и протоковой системы, прогрессирующим течением с развитием внешнесекреторной и инкреторной недостаточности органа и постепенным вовлечением в патологический процесс щитовидной железы, печени и желчных протоков, слюнных желез, почек, предстательной железы, лимфатических узлов и кишечника. АИП — хроническое воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), распространенность которого во всем мире неуклонно растет.

Совсем недавно АИП был признан отдельной нозологической формой. Это — одно из немногих аутоиммунных заболеваний, которое в основном затрагивает людей в пятые и шестые десятилетия жизни. При АИП может отмечаться обструктивная желтуха, но данный признак неспецифичен. Установлены диагностические критерии АИП, большинство которых основывается на комбинации клинических проявлений, данных компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эндоскопической ретроградной панкреатографии, серологии, панкреатической гистологии и ответа на стероидную терапию. Обязательно нужно дифференцировать АИП от панкреатического рака. АИП хорошо отвечает на терапию стероидами, но при этом возможны рецидивы заболевания, которые также подпадают под данный вид лечения.

### *Аутоиммунный панкреатит*

**Исторический аспект.** Аутоиммунный панкреатит (АИП) является болезнью, которая все более и более признается как отдельная нозологическая форма во всем мире. В то время как Н. Sarles и соавторы возможно, были первыми, которые описали заболевание в 1961 г., только в 1990-х гг. было предложено название АИП и опубликовано описание серии случаев (Sarles H. et al., 1961; Ito T. et al., 1997; Kawaguchi K. et al., 1991; Yoshida K. et al., 1995.). В 1991 г., вариант первичного склерозирующего холангита (ПСХ) с вовлечением в процесс поджелудочной железы был описан в Японии (Kawaguchi K. et al., 1991). В последующих сообщениях было описано, что, в отличие от ПСХ, эта болезнь ответила на стероидную терапию (Ito T. et al., 1997). В 1995 г. К. Yoshida и соавторы описали типичный случай АИП и выдвинули на первый план 12 критериев, наводящих на размышления о АИП (Yoshida K. et al., 1995). Значимый переворот в изучении АИП был достигнут в 2001 году, когда Н. Hamano и соавторы сообщили о высоком уровне IgG<sub>4</sub> в сыворотке у пациентов с АИП.

Впоследствии Т. Kamisawa и соавторы (Kamisawa T. et al., 2004, 2005, 2006) описали интенсивную инфильтрацию IgG<sub>4</sub>-положительными клетками при АИП не только поджелудочной железы, но также и других органов. Из этих наблюдений предположили, что АИП может быть частью системной болезни, известной как IgG<sub>4</sub>-связанная болезнь (ISD) (Kamisawa T. et al., 2003).

**Терминология.** Хотя АИП — самое популярное название для болезни, она также была известна как «лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит», «хронический склерозирующий панкреатит», «неалкогольный хронический панкреатит с деструкцией протоков», «гранулоцит-эпителиальное повреждение — положительный панкреатит», «хронический панкреатит с сужением главного панкреатического протока» (IDCP) и «псевдотуморозный панкреатит» (Ectors N. et al., 1997; Hamano H. et al., 2001; Sood S. et al., 1995; van Buuren H.R. et al., 2005; Weber S.M. et al., 2003).

В разных работах предлагались различные морфологические описания этого заболевания: неалкогольный хронический панкреатит с деструкцией протоков (Kamisawa T. et al., 2005), лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит с холангитом (Kawaguchi K. et al., 1991; Thompson J.S. et al., 1994), хронический склерозирующий панкреатит (Ito T. et al., 1997), псевдотуморозный панкреатит (Kodama T. et al., 2003), хронический панкреатит с сужением главного панкреатического протока (Epstein O. et al., 1982). В последнее время наибольшее распространение получили термины «аутоиммунный панкреатит» и «лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит» (Chari S.T. et al., 2006; Van Gulik T.M. et al., 1997).

Истинная распространенность и частота возникновения остаются неизвестными. В трех современных исследованиях обнаружено, что АИП встречается в 5–6% наблюдений хронического панкреатита (Kim K.P. et al., 2004). В одном исследовании (США) гистологически АИП выявлен в 11% случаев хронического панкреатита (Pearson R.K. et al., 2003). Распространенность этой болезни до конца не ясна вследствие недостаточности выполненных исследований, но оценивается от 0,82 на 100 000 для Японии, или до 6–8% панкреатических секций, выполненных по поводу рака поджелудочной железы (Kim K.P. et al., 2004; Nishimori I., Tamakoshi A., Otsuki M., 2007; Okazaki K., 2003). В отличие от большинства аутоиммунных заболеваний, при АИП соотношение числа больных мужчин к женщинам 2 : 1, пиковый возраст начала — это шестое и седьмое десятилетия жизни (Notohara K. et al., 2003; Okazaki K., 2003).

**Этиология** АИП до настоящего времени не выяснена. Ряд исследователей предполагают вирусную этиологию заболевания, а вирусно-геномное взаимодействие — как один из механизмов запуска аутоиммунного процесса, основываясь на том, что некоторые из вирусов могут способствовать развитию абберантной экспрессии HLA-DR в ацинарных клетках и протоковых структурах органа, приводя к презентации аутоантигенов лимфоцитам и аутоиммунному ответу. Другие ученые указывают на генетически детерминированную иммуногенетическую интолерантность (Sahin P. et al., 2004).

**Морфология.** Анализ препаратов, удаленных при панкреатодуоденальных резекциях, выполненных по поводу опухоли поджелудочной железы, в 3–9% случаев выявляет аутоиммунный панкреатит (Abraham S.C. et al., 2003; Cohen J.R. et al., 1983; Smith C.D. et al., 1994; Thompson J.S. et al., 1994; Van Gulik T.M. et al., 1997). По данным клиник с большим потоком больных, таких как Johns Hopkins Hospital

(Hardacre J.M., 2003), Mayo Clinic (Pearson R.K. et al., 2003), University of Wisconsin Hospital (Weber S.M. et al., 2003), University of Verona Hospital, University of Kyoto Hospital (Pearson R.K. et al., 2003), среди этих препаратов примерно в 20% случаев выявляется аутоиммунный панкреатит. Клинические и биохимические признаки аутоиммунного процесса имеются у 40% больных идиопатическим панкреатитом (Weber S.M. et al., 2003). АИП встречается в любом возрасте, но чаще у пациентов старше 50 лет (Kim K.P. et al., 2004; Okazaki K. et al., 2000).

Макроскопически поджелудочная железа при АИП диффузно уплотнена, твердая на ощупь. У части больных на фоне неизменной железы четко определяется опухолевый узел. Гистологическим критерием заболевания является циркулярная перидуктальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (Notohara K. et al., 2003; Weber S.M. et al., 2003; Zamboni G., 2004), иногда представленная перидуктальными гранулемами, состоящими из эпителиоидных клеток без некротических изменений. Клетки в инфильтрате представлены в основном CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитами и небольшим количеством В-лимфоцитов. Междольковые перегородки утолщены за счет пролиферации миофибробластов и лимфоплазмоцитарной инфильтрации. Характерными признаками являются также облитерирующий флебит, ацинарная атрофия и интерстициальный фиброз (Deshpande V. et al., 2005; Ectors N. et al., 1997; Kodama T. et al., 2003; Sarles H. et al., 1961; Sood S. et al., 1995; Yoshida K. et al., 1995; Zamboni G., 2004). При так называемом системном аутоиммунном панкреатите желчные протоки и желчный пузырь, почки, легкие и слюнные железы могут быть поражены плотным лимфоплазмоцитарным инфильтратом, сопровождаемым пролиферацией миофибробластов. В этих случаях как в поджелудочной железе, так и в экстрапанкреатических очагах обнаруживаются IgG<sub>4</sub>-положительные плазмциты (Aoki S. et al., 2005). Эндоскопически может быть выявлена локальная инфильтрация стенки желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки (Shinji A. et al., 2004).

**Гистологические подтипы АИП.** Недавно было выдвинуто предположение, что существует два варианта АИП, тип 1 и тип 2, основанные на различиях в демографии, гистологической картине и степени вовлеченности в процесс других органов (Park D.H. et al., 2009; Sugumar A. et al., 2008). Гистологически аутоиммунный панкреатит 1-го типа известен как лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит и является вариантом, который был наиболее изучен и хорошо описан в литературе (Kawaguchi K. et al., 1991). Он характеризуется перидуктальной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, включающей IgG<sub>4</sub>-клетки. В то время как все эти особенности присутствуют в резецированных тканях, их можно обнаружить при проведении тонкоигольной биопсии поджелудочной железы в 44% случаев (Zhang L. et al., 2007). Также стоит отметить, что более чем в 15% случаев панкреатического рака есть IgG<sub>4</sub>-положительные клетки без других гистологических особенностей АИП и в 5–10% случаев обнаруживается повышение сывороточного уровня IgG<sub>4</sub> (Ghazale A. et al., 2007).

Гистологический тип 2 аутоиммунного панкреатита (идиопатический протоковый центральный панкреатит) известен значительно меньше (Ectors N. et al., 1997.; Lara L.P. et al., 2005; Yadav D. et al., 2003). Его особенностями являются преобладающая нейтрофильная инфильтрация в дольках и протоках, при которой воспаление в протоках приводит к тяжелой их деструкции (Ectors N. et al., 1997; Lara L.P., Chari S.T., 2005; Sugumar A., 2008; Yadav D. et al., 2003). Существующие диагно-

стические критерии позволяют диагностировать только 1-й тип АИП. Тип 2 не сопровождается повышением уровня IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови или поражением других органов, но может отвечать на терапию стероидами (Chari S.T. et al., 2006; Yadav D. et al., 2003). Поэтому в настоящее время тип 2 АИП может быть диагностирован только на основании данных гистологического исследования. Гистологический диагноз обоих типов требует получения ткани. Следовательно, для этого нужно выполнить резекцию кусочка ткани или биопсию поджелудочной железы (Levy M.J. et al., 2005; Levy M.J., Wiersema M.J., Chari S.T., 2006). Тонкоигольная аспирационная биопсия не пригодна для диагностики АИП (Levy M.J., Wiersema M.J., Chari S.T., 2006). Толстоигольная биопсия также не может быть использована из-за неоднородности поражения железы.

Клиническая картина АИП довольно разнообразна, но интенсивные боли в животе или эпизоды острого панкреатита бывают редко. На момент поступления примерно 35% больных жалуются на боли или дискомфорт в животе, в 60% наблюдений имеется желтуха (Kim K.P. et al., 2004). Внепанкреатические проявления процесса — относительно частое событие. У 17% больных с АИП был выявлен язвенный колит или болезнь Крона (Finkelberg D.L. et al., 2006). АИП необходимо подозревать при выявлении диффузного сужения или протяженной сегментарной стриктуры интрапанкреатической части общего желчного протока, в то время как при первичном склерозирующем холангите более характерны лентовидные сужения, локальные четкообразные стриктуры или протоковая система в виде обрезанного дерева (Nakazawa T. et al., 2004). Симптомы АИП обычно регрессируют на фоне стероидной терапии, что редко случается при первичном склерозирующем холангите. О поражении легких при радиологических исследованиях можно судить по наличию отдельных или сливающихся узлов, инфильтратов, сопровождающихся увеличением перибронхиальных лимфоузлов. Поражение почек проявляется умеренной почечной недостаточностью, при этом на компьютерных томограммах могут выявляться множественные гиподенсные образования (Takeda S. et al., 2004; Thompson J.S. et al., 1994). При микроскопии этих узлов определяется лимфоплазматическая инфильтрация с большим содержанием IgG<sub>4</sub>-положительных клеток и деструкцией ткани.

**Инструментальная диагностика.** При УЗИ можно выявить диффузное или локальное увеличение поджелудочной железы с диффузной гипэхогенностью пораженных отделов. Диагноз АИП при этом исследовании ставится крайне редко в связи со сходством симптомов, характерных для других форм панкреатита (Furukawa N. et al., 2003). Классическим КТ-признаком АИП при диффузном поражении железы является «колбасообразное» ее утолщение с гомогенным ослаблением, умеренным усилением при контрастировании с периферическим гиподенсным ободком (рис. 2.40). Обычно отмечают потерю дольчатой структуры, минимальная реакция перипанкреатического жира и увеличение регионарных лимфоузлов. При длительно существующем АИП практически всегда наблюдается атрофия хвоста поджелудочной железы.

На томограмме хорошо видна диффузно увеличенная ПЖ. В левом верхнем углу (отмечено циркулярной линией) визуализируется расширенный общий желчный проток с неравномерно утолщенными стенками (Taguchi M. et al., 2005).

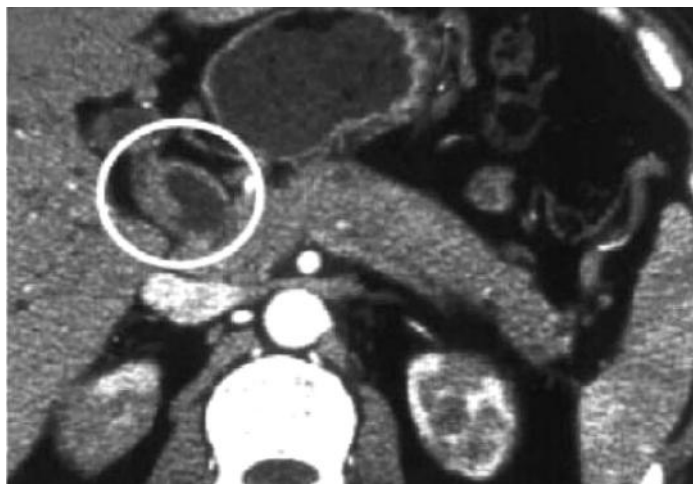


Рис. 2.40. Компьютерная томограмма органов брюшной полости у больного АИП

Локальные поражения более характерны для головки поджелудочной железы и обычно выглядят как гиподенсный или изоденсный массив. Дифференциальный диагноз между локальными формами АИП и опухолью на основании данных одной лишь КТ может быть очень трудным. Существенную помощь при этом может оказать обнаружение такого типичного для АИП признака, как диффузное сужение главного панкреатического протока (ГПП), а также регрессия «воспалительной псевдоопухоли» в самой железе, легких, почках и парааортальной клетчатке (Sahani D.V. et al., 2004; Yang D.H. et al., 2006). Ответ на стероидную терапию можно ожидать через 1–2 недели после ее начала. На компьютерной томограмме это выглядит как уменьшение размеров железы, исчезновение или уменьшение гиподенсного ободка. Также могут разрешаться панкреатические и (или) желчные стриктуры (Yang D.H. et al., 2006).

При РПХГ типичными признаками АИП являются диффузное или сегментарное сужение ГПП и исчезновение дуктулярных протоков первого и второго порядков. Прилежащие к стриктуре отделы ГПП незначительно расширены. Другой обычной находкой при РПХГ является сужение интрапанкреатического отдела общего желчного протока, неравномерное сужение внепеченочных желчных протоков и реже — расширение внутripеченочных желчных протоков (Kim K.P. et al., 2004; Sahani D.V. et al., 2004). Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) позволяет определить диффузное или локальное увеличение поджелудочной железы, ее диффузную гипоехогенность (Kim K.P. et al., 2004; Levy M.J. et al., 2005). Тонко- или толстоигольная биопсия под контролем эндоУЗИ позволяет установить диагноз АИП, однако эти методы забора материала широкого распространения пока не получили (Levy M.J. et al., 2005). МРТ и МР-холангиопанкреатография (МРХ-ПГ) при типичном АИП выявляют диффузное увеличение поджелудочной железы, периферический гипоинтенсивный ободок, продолженное или локальные сужения ГПП (Fukumori K. et al., 2005; Yang D.H. et al., 2006).



**Критерии диагностики. Дифференциальная диагностика.** Японским панкреатологическим обществом (Japan Pancreas Society) в 2002 г. был предложен и впоследствии модифицирован ряд диагностических критериев АИП, отличающих его от других форм хронического панкреатита и рака поджелудочной железы (Pearson R.K. et al., 2003). Критерии базируются на данных визуализации, лабораторных тестах и результатах гистологического исследования. КТ- и МРТ-признаками являются диффузное увеличение поджелудочной железы, усиление периферического гиподенсного ободка, гиподенсный очаг в головке железы. РПХГ- и МРХПГ-признаки — это локальное, сегментарное или диффузное сужение протока поджелудочной железы. Типичные изменения серологических тестов включают повышение в плазме уровня  $\gamma$ -глобулинов или иммуноглобулинов, в частности IgG<sub>4</sub>, наличие антиядерных антител, а также антител к лактоферрину, карбоангидразе II, гладким мышцам. Гистологическими критериями АИП являются перидуктальная лимфоплазмочитарная инфильтрация или фиброз, облитерирующий флебит, повышенное содержание IgG<sub>4</sub>-положительных плазматических клеток в тканях поджелудочной железы. Экстрапанкреатические гистологические критерии: тубулоинтерстициальный нефрит с отложениями иммунных клеток в базальной мембране трубочек, интерстициальная лимфоплазмочитарная инфильтрация легких IgG<sub>4</sub>+плазмочитами, хронический сиаладенит с инфильтрацией IgG<sub>4</sub>+плазмочитами. При соответствующей клинической картине типичные радиологические данные и лабораторные отклонения позволяли поставить диагноз АИП и являлись основанием для начала кортикостероидной терапии. Для диагностики АИП предложена бальная система оценки клинической картины, морфологических данных и лабораторных тестов (Frulloni L. et al., 1999). Для этой же цели некоторые авторы использовали комбинацию гистологических и цитологических данных, связь с другими аутоиммунными заболеваниями и ответ на стероидную терапию (Frulloni L. et al., 1999; Pearson R.K. et al., 2003). «Золотым стандартом» в диагностике АИП считается обнаружение при гистологическом исследовании лимфоплазмочитарной перидуктальной инфильтрации (Pearson R.K. et al., 2003), хотя она иногда встречается при хроническом панкреатите алкогольного генеза (Deshpande V. et al., 2005; Kamisawa T. et al., 2003). Согласно критериям Японского панкреатического общества, для установления диагноза АИП гистологических доказательств не требуется (Japan Pancreas Society, 2002), так как получение образца ткани поджелудочной железы без операции затруднительно, а результат биопсии может быть ложноотрицательным в связи со случайным характером распределения очагов инфильтрации. В связи с этим при подозрении на АИП роль гистологического исследования ткани поджелудочной железы в большей степени заключается в исключении опухолевого процесса, чем в доказательстве диагноза АИП (Kim K.P. et al., 2004). Кроме того, ошибка, присущая тонкоигольной биопсии поджелудочной железы, никогда не позволяет исключить ее опухоль. На основании исследований в клинике Мейо кроме использования серологических и гистологических признаков было предложено расширить диагностические критерии АИП за счет включения ответа на стероидную терапию и менее типичных радиологических симптомов (Chari S.T. et al., 2006; Pearson R.K. et al., 2003).

АИП обычно начинают подозревать после радиологических исследований. Дифференциальный диагноз проводится в первую очередь с раком поджелудочной



железы, наследственным ХП, билиарнозависимым ХП и алкогольным ХП. Патомоничными признаками АИП являются диффузное увеличение поджелудочной железы по данным КТ и МРТ, а также продолженное сужение протока поджелудочной железы. Выявление повышенного уровня иммуноглобулинов плазмы, особенно IgG<sub>4</sub>, или присутствие аутоантител весьма характерно для АИП. Типичные данные визуализации и лабораторные тесты позволяют начать кортикостероидную терапию.

АИП может формировать локальную «воспалительную опухоль» в головке поджелудочной железы, поэтому при такой форме заболевания должен быть исключен ее рак. Диагноз АИП представляется обоснованным у пациентов с типичными лабораторными данными и установленным аутоиммунным заболеванием в анамнезе. У таких больных может быть целесообразна тонкоигольная биопсия, особенно если речь идет о хирургическом лечении. Если цитологическое исследование не дает однозначного ответа, у пациентов с клиническими и лабораторными признаками АИП в качестве диагностического теста может применяться короткий курс стероидной терапии. В этих ситуациях необходимо использовать КТ- или МРТ-контроль через 2–4 недели от начала курса для верификации изменений в ткани железы. При этом важнейшим критерием АИП является полное рассасывание опухоли, так как уменьшение перифокального воспаления происходит и при раке поджелудочной железы. Если остаются сомнения в опухолевой природе заболевания, показано хирургическое лечение.

При интраоперационном исследовании должен быть исключен рак поджелудочной железы, возможна гистологическая верификация диагноза АИП при исследовании материала поджелудочной железы или других вовлеченных органов: печени, желчных протоков и желчного пузыря. Если при этом получено гистологическое подтверждение, диагноз АИП может быть установлен без лабораторных доказательств (Sarles H. et al., 1961).

Нужно иметь в виду, что стероидная терапия не является обязательной, так как сообщалось о спонтанном рассасывании воспалительных опухолей поджелудочной железы, исчезновении желтухи и стриктур (Ozden J. et al., 2005; Wakabayashi T. et al., 2002). Ответ на стероидную терапию быстрый и четко определяется при КТ в течение 2–4 недель от начала терапии, в том числе в отношении стриктур внепеченочных желчных протоков (Fernandez-del Castillo C.F., Sahani D.V., Lauwers G.Y., 2003; Hirano K. et al., 2003; Ito T. et al., 1997; Kamisawa T. et al., 2005; Kojima E. et al., 2003; Saito T. et al., 2002). Такие лабораторные показатели, как повышение уровня IgG<sub>4</sub>, гипергаммаглобулинемия, присутствие антител, также могут приходить к норме при лечении. Слабый ответ может говорить о наличии рака или других форм хронического панкреатита. Хотя большинство пациентов с АИП реагируют на лечение стероидами в течение нескольких недель, небольшая часть больных могут нуждаться в поддерживающем курсе преднизолона (Wakabayashi T. et al., 2005). Значение иммуносупрессоров для лечения АИП не изучалось.

В целом для АИП характерны следующие особенности: (1) — мягкие симптомы (боль в животе, потеря веса, тошнота), как правило, без острых атак панкреатита; (2) — увеличение в сыворотке крови гамма-глобулинов, иммуноглобулина G (IgG) или IgG<sub>4</sub>; (3) — наличие в сыворотке аутоантител, таких как антиядерных антител (АНА), антител к лактоферрину, к карбоангидразе II и ревматоидного фактора

(РФ); (4) — диффузное увеличение поджелудочной железы; (5) — неравномерное диффузное сужение главного протока поджелудочной железы и стенозы в интрапанкреатических желчных протоках по эндоскопической ретроградной холангио-панкреатографии (РХПГ), (6) — редко кальцификация поджелудочной железы или сформировавшаяся киста, а также (7) — положительная реакция на лечение кортикостероидами. Иногда АИП связан с другими аутоиммунными заболеваниями, наиболее часто — с синдромом Шегрена, первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), а также воспалительными заболеваниями кишечника. АИП, связанный с аутоиммунными заболеваниями, называется «синдромным» АИПом.

**Диагностические критерии.** В 2002 г. Японское панкреатическое общество предложило следующие диагностические критерии аутоиммунного панкреатита:

Главный критерий:

типичные радиологические признаки: диффузное увеличение поджелудочной железы с диффузным (>33%) сужением ее главного протока и неровностью его контуров.

Дополнительные критерии (по крайней мере один):

1) лабораторные данные, свидетельствующие о повышенном уровне гамма-глобулина сыворотки крови и/или IgG<sub>4</sub> или наличии аутоантител;

2) гистопатологические: лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фиброз поджелудочной железы.

Для диагностики необходимо наличие главного критерия и должен присутствовать критерий 1 (лабораторные данные) и/или 2 (гистопатологический).

**Лечение.** Аутоиммунный панкреатит чувствителен к терапии кортикостероидами. (Lara L.P., Chari S.T., 2005). Это — один из диагностических признаков этой болезни. В то время как АИП может разрешаться спонтанно (Wakabayashi T. et al., 2005), многие исследователи сообщают, терапия кортикостероидами ускоряет восстановление, уменьшает число осложнения и обострений. (Ghazale A. et al., 2007; Lara L.P., Chari S.T., 2005; Yadav D. et al., 2003). Терапия кортикостероидами должна начинаться только после исключения других панкреатических болезней, особенно панкреатического рака. В то время как кортикостероиды — препараты выбора для лечения АИП, их дозировка, продолжительность приема и режимы дозирования отличаются в разных странах. Есть значительные различия в способах лечения АИП у пациентов США и Азии. (Hirano K. et al., 2007; Kamisawa T., Satake K., 2008; Park D.H., Kim M.H., Chari S.T., 2009). Для США предложенная стартовая доза составляет 30–40 мг преднизолона в день (0,6 мг/кг). У большинства пациентов наблюдается клиническое улучшение уже через 2–3 недели терапии. Радиологические и серологические маркеры нормализуются позже (около месяца). После 4 недель терапии, если клинические, радиологические и серологические тесты указывают на тенденцию к уменьшению воспаления, доза преднизолона уменьшается на 5 мг в неделю. Врачи в Японии проводят более длительную терапию низкими дозами преднизолона (2,5–10 мг). Имеется также опыт лечения препаратом rituximab при непереносимости кортикостероидов. При этом одни авторы полагают, что при АИП наблюдается хороший ответ на глюкокортикостероидную терапию, но с нередко возникающими рецидивами заболевания, также поддающихся данному виду лечения. Другие же полагают, что часто диагностируемая, в том числе тяжелая,

инкреторная недостаточность ПЖ является противопоказанием для назначения такой терапии (Cohen J.R. et al., 1983; Fernandez-del Castillo C.F., Sahani D.V., Lauwers G.Y., 2003). Кроме того, некоторые исследователи отметили, что назначение глюкокортикостероидов больным АИП впоследствии примерно в половине случаев приводит к возникновению повторных приступов абдоминальной боли.

Если же у больного преобладают симптомы обструктивной желтухи, показано чрескожное чреспеченочное или эндоскопическое ретроградное дренирование, особенно в случае присоединения бактериальной инфекции. Показаниями к хирургическому лечению являются:

- боль, не купирующаяся другими способами;
- кисты и абсцессы ПЖ, стриктуры или обструкция желчных протоков;
- не разрешимый эндоскопически стеноз двенадцатиперстной кишки;
- окклюзия селезеночной вены и кровотечение из варикозно-расширенных вен;
- свищи ПЖ с развитием асцита или плеврального выпота;
- подозрение на развитие рака ПЖ, не подтвержденное гистологически (цитологически).

В случаях развития стриктур одну из ведущих ролей играет эндоскопическое лечение, обладая широким спектром возможностей для лечебного воздействия — эндоскопическая папиллосфинктеротомия, дилатация стриктур и эндопротезирование протоков, удаление холедохоцеле, литотрипсия и литоэкстракция конкрементов терминального отдела холедоха и главного панкреатического протока (ГПП). Перечисленные методы характеризуются хорошими клиническими результатами, сравнимыми с таковыми при проведении инвазивных оперативных вмешательств

#### *Результаты собственных исследований*

В период с января 2008 по ноябрь 2010 г. обследовали 78 больных (1-я группа) — мужчин со средним возрастом ( $56,9 \pm 3,1$ ) года, проходивших лечение во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России по поводу АИТ. В анамнезе у обследованных пациентов атак острого панкреатита не отмечали. 2-ю (контрольную) группу составили 104 пациента (все мужчины) — спасатели поисково-спасательных формирований МЧС России, практически здоровые люди в возрасте от 21 до 43 лет, средний возраст ( $34,3 \pm 5,3$ ) года.

При сборе анамнеза у пациентов учитывали такие неблагоприятные факторы труда, как наличие контакта с вредными и радиоактивными веществами, пребывание в областях, подвергшихся радиоактивному загрязнению, участие в работах по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, кроме того, оценивали полученную дозу радиационного облучения, год и общее количество дней пребывания на ЧАЭС. Всем пациентам выполняли стандартные клиничко-лабораторные исследования, сонографию и компьютерную томографию ПЖ, определение IgG, IgG<sub>4</sub>, маркеров герпетических инфекций, аутоиммунных заболеваний.

У всех пациентов диагноз АИП верифицировали по совокупности клинических данных в сочетании с лабораторными, иммунологическими и инструментальными (ультразвуковое исследование, компьютерная томография) методами исследования по предложенным критериям (Aoki S. et al., 2005]. При этом использовали следующие основные этапы лабораторной диагностики заболеваний ПЖ (табл. 2.56.)

## Этапы диагностики заболеваний ПЖ

Метод исследования	Методика исследования
<b>I. Первичная неспецифическая диагностика</b>	
Общеклинические лабораторные и инструментальные исследования	а) клинический анализ крови с тромбоцитами; б) общий анализ мочи; в) копрограмма
Биохимические исследования	а) показатели углеводного обмена (глюкоза, гликозилированный гемоглобин); б) показатели липидного обмена — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА); в) показатели белкового обмена (общий белок, альбумин); г) показатели функции печени (аланинтрансаминаза (АЛТ), аспартаттранс-аминаза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), $\gamma$ -глутамилтрансфераза (ГГТ)); д) показатели функции поджелудочной железы — липаза, амилаза, глюкозотолерантный тест, альфа 1 антитрипсин, ревматоидный фактор (РФ)
Иммунохимические исследования	а) С-пептид, антинуклеарные антитела (АНА), антимитохондриальные антитела (АМА), антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО), антитела к тиреоглобулину (анти-ТГ), антитела к париетальным клеткам, антитела к глиадину; б) иммунореактивный инсулин (ИРИ)
Эхография ПЖ	2D-эхография
<b>II. Исключение вирусных поражений (специфическая диагностика)</b>	
Серодиагностика инфекций	а) гепатит В: HBsAg; HBCorAb; б) гепатит С: Anti-HCV; в) герпесвирусные инфекции: анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG (с индексом avidности), суммарные антитела к предраннему белку (IEA) цитомегаловируса, HSV 1/2 IgM, HSV 1/2 IgG (с индексом avidности); вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ): IgA-антитела, иммуноглобулины класса G к ранним белкам вируса (EA), иммуноглобулины класса G к ядерному белку вируса (NA), иммуноглобулины класса G к капсидному белку (VCA) (с индексом avidности), иммуноглобулины класса M к капсидному белку вируса (VCA)
Молекулярно-биологические исследования (метод полимеразной цепной реакции — ПЦР)	а) качественные (HHV I/II, V1 типа, ВЭБ, ЦМВ, HCV, HBV); б) количественные (при необходимости)
<b>III. Дополнительные методы исследования</b>	
Эндоскопическое	Эзофагогастродуоденоскопия
Ультразвуковое	Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и ветвей брюшного отдела аорты
Рентгенологическое	Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства

**Клинические проявления АИП.** Болевой синдром был установлен у 91,3% больных, при этом боли типа А были у 42,3%, а типа В — у 49%. Субиктеричность склер обнаружена у 5 больных, кожный симптом «кровоавой росы» — у 12, а симптом Куллена — у 29 больных. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ выявлена в 100% случаев, в том числе в сочетании с инкреторной недостаточностью органа — в 44,8% случаев. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ клинически характеризовалась вздутием живота, кашицеобразным стулом от 3 до 6 раз в сутки, полифекацией, зловонным запахом, похуданием у 43,6% пациентов, а лабораторно главным образом выраженной стеатореей и в меньшей степени — амило- и креатореей.

Сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 9% больных. Повышение в крови панкреатических ферментов отмечено у 76,9% больных.

При УЗИ ПЖ у пациентов выявили следующие акустические детерминанты АИП:

- тип А (ранняя стадия) — диффузное или локальное увеличение ПЖ с гипэхогенностью всех ее отделов — у 47,4%;
- тип В (промежуточная стадия) — нормальные размеры с его неравномерной гиперэхогенностью ПЖ — у 7,7%;
- тип С (продвинутая стадия) — уменьшение одного или всех размеров органа с его гиперэхогенностью и неровностью контуров — у 38,5%;
- тип D — сегментарное увеличение головки ПЖ с ее гиперэхогенностью и расширение диаметра общего желчного протока — у 6,4%;
- фиброзирующий дуктулит — признаки интрапанкреатической гипертензии (неравномерное расширение от 2 до 3 мм ГПП, его извитость — у 53,1%, утолщение его стенок — у 16,7%;
- неравномерное сужение ГПП с его фокальной дилатацией — у 83,3%;
- отсутствие кальцинатов в паренхиме ПЖ и, следовательно, предшествующего острофокального некроза паренхимы органа — у 100%.

Кроме того, при УЗИ у пациентов с АИП обнаружили увеличение размеров околочелюстных слюнных желез у 32,9%, подчелюстных желез — у 30,8%, предстательной железы — у 8,9%, щитовидной железы — у 44,9% (по типу аутоиммунного тиреоидита) пациентов, а генерализованную либо сегментарную лимфаденопатию — соответственно у 32,1 и 51,3%.

Все обследованные ликвидаторы были распределены на две группы: 1-я — ликвидаторы, у которых хронический панкреатит протекал с внутрисекреторной недостаточностью ( $n = 28$ ); 2-я — ликвидаторы с обострением хронического панкреатита без внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы ( $n = 50$ ). Повышение уровня липазы отмечено у 25% обследованных в 1-й группе, во 2-й — у 5%. При проведении анализа данных УЗИ выявлено диффузное или локальное увеличение поджелудочной железы с диффузной гипэхогенностью пораженных отделов, а также в 40% признаки внутрисекреторной гипертензии (извитость главного панкреатического протока). При анализе размеров поджелудочной железы выявлено достоверное ( $P < 0,05$ ) увеличение размеров головки ПЖ в 1-й группе (рис. 2.41).

При КТ отметили следующие изменения в размерах и структуре ПЖ:

- тотальный либо фокальный фиброз органа;
- увеличение либо уменьшение размеров ПЖ, неравномерность ГПП, признаки интрапанкреатической гипертензии, абдоминальная лимфаденопатия, редко — расширение общего желчного протока и утолщение стенок терминальной части общего желчного протока с неравномерностью его диаметра.

### Размеры отделов поджелудочной железы при АИП

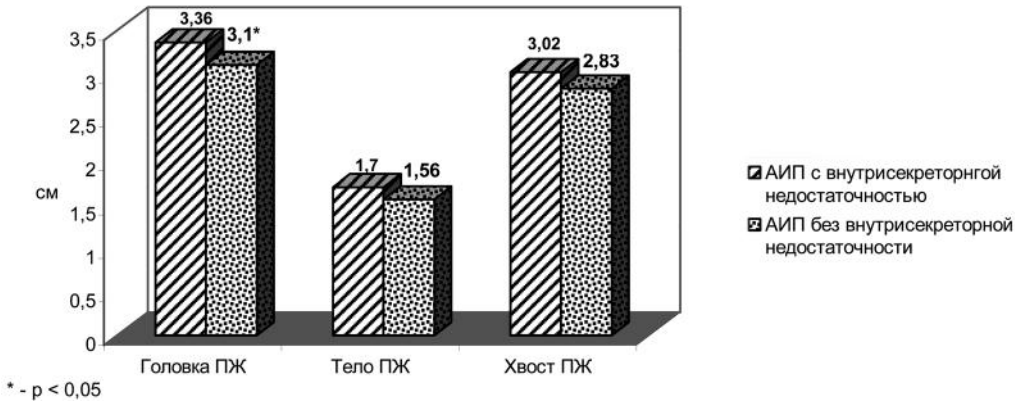


Рис. 2.41. Размеры различных отделов поджелудочной железы при АИП в зависимости от наличия внутрисекреторной недостаточности

При исследовании у пациентов с АИП выявлены аутоиммунные маркеры:

- антитела к ТПО — у 32,1%;
- антитела к париетальным клеткам — у 5,1%;
- антинуклеарные антитела — у 25,6%;
- ревматоидный фактор — у 7,7%;
- антитела к антигену печени, почек и к глиадину — у 1,3%.

При изучении у больных с АИП маркеров репликации вирусов группы герпеса методом ПЦР в слюне ДНК вируса герпеса VI типа выявлена у 76,9%, а ВЭБ — у 65,4% обследованных, при этом антитела IgG к данным вирусам определялись у 100% больных. Установлена прямая коррелятивная связь ( $r = 0,78$ ;  $P < 0,05$ ) между репликацией ВЭБ, вируса герпеса VI типа с фазой обострения заболевания. При этом во 2-й группе ДНК вируса герпеса VI типа в слюне выявлена у 13,5%, а ВЭБ — у 19,5% обследованных, при сравнении с данными 1-й группы различия статистически значимые ( $P < 0,05$ ).

Анализ данных литературы, посвященной поиску иммунологических критериев диагностики АИП, не позволил выявить специфические иммунологические показатели, доказывающие аутоиммунную природу этого заболевания. Представленные результаты позволяют дифференцировать иммунологические показатели на две большие группы — показатели системного иммунитета, как гуморального, так и клеточного, и показатели местного иммунитета. По данным литературы, к признакам аутоиммунного процесса авторы относят повышенные уровни интерлейкина-6 — цитокина, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, интерферона- $\gamma$  — фактора, влияющего на аутопрезентацию антигенов собственной ткани, в том числе поджелудочной железы. Также к числу гуморальных факторов развития аутоиммунного ответа относят сниженные уровни синтеза и продукции TGF- $\beta$  и интерлейкина-10. Большинство зарубежных авторов указывают на комплекс гуморальных факторов, включающих повышенные уровни в сыворотке крови пациентов  $\gamma$ -фракции, иммуноглобулина G и субкласса IgG<sub>4</sub>.



В литературе, посвященной вопросам иммунологической толерантности, большое внимание уделяется процессам дифференцировки, апоптоза лимфоцитов в центральных органах иммуногенеза, особенно субпопуляциям дубль-негативных и дубль-позитивных Т-лимфоцитов — низкодифференцированных Т-клеток, вероятность нахождения среди которых аутореактивных Т-клонов чрезвычайно высока. Повышение уровня этих незрелых Т-клеток в крови рассматривается как одно из условий развития аутоагрессии. В настоящее время среди В-клеток выделяют три основные субпопуляции, а именно: В-1, В-2 и В-клетки памяти. В-1 впервые идентифицированы как клетки эмбрионального происхождения, экспрессирующие пан-Т-клеточный мембранный гликопротеин CD5. Согласно литературным данным, в сравнении с В-2 В-1-клетки относительно длительно живущие, несут на своей поверхности низкоаффинный В-клеточный рецептор, преобладают в брюшной и плевральной полостях, а также в миндалинах.

В-1-клетки вызывают значительный интерес за счет того, что их ассоциируют с продукцией аутоантител, в том числе и при аутоиммунной патологии. В литературе упоминается, что В-1-клетки ответственны за продукцию циркулирующих естественных антител, которые являются разновидностью аутореактивных антител. Естественные антитела полиспецифичны, составляют значительную часть аутореактивного репертуара, представлены разными субклассами иммуноглобулинов. Они связываются с низкой или умеренной аффинностью со структурно неоднородными эпитопами «чужих» или собственных молекул, тем самым участвуя в защите от бактериальных патогенов в начале иммунного ответа, в распознавании аутоантигенов, в элиминации продуктов апоптоза. Естественные аутоантитела могут быть обнаружены в крови у больных аутоиммунными заболеваниями в повышенных концентрациях без индукции повреждения нормальных тканей. Значительное увеличение CD19+CD5+ клеток было отмечено у пациентов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, синдроме Шегрена, миастении, инсулинзависимом диабете и тиреоидите Хашимото.

В последнее время пристальное внимание уделяется регуляторным клеткам, которые обладают истинной супрессорной активностью. Т-регуляторные клетки имеют следующий фенотип CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>CD127<sup>dim-to<sup>neg</sup></sup>FOXP3 + CD45R0 + CD95<sup>+</sup>. Исследования показали, что FOXP3, который кодирует фактор транскрипции скурфин (scurfin), является главным регулирующим геном для развития и функционирования CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> регуляторных Т-клеток. CD127 представляет из себя  $\alpha$ -цепь гетеродимерного рецептора IL-7, который состоит из CD127 и общей  $\gamma$ -цепи, которая представлена и у других рецепторов цитокинов (IL-2R, IL-4R, IL-9R, IL-15R и IL-21R). CD127 экспрессируется на тимоцитах, Т- и В-предшественниках, зрелых Т-клетках, моноцитах и некоторых других лимфоидных и миелоидных клетках. Показано, что IL-7R играет важную роль в пролиферации и дифференцировке зрелых Т-клеток.

Высокое содержание в периферической крови Т-регуляторных клеток наблюдается у пациентов с гиперреактивным иммунным ответом. Вероятно, такая ситуация является отражением попыток иммунной системы ограничить избыточную активацию клеток. Снижение Т-регуляторных клеток в периферической крови пациентов с аутоиммунными заболеваниями относится к числу неблагоприятных признаков и, вероятно, сопутствует обострению.



Натуральные киллерные клетки — клетки-эффекторы, участвующие не только в противоинфекционном ответе. Их роль в аутоагрессии обусловлена способностью реализовать антителоспецифическую цитотоксичность по отношению к клеткам-мишеням, в том числе к клеткам поджелудочной железы, антигены которых, приобретая свойства иммуногенности, запустили специфический иммунный ответ. Эта субпопуляция лимфоцитов может осуществлять киллинг клеток-мишеней, реализуя лиганд-рецепторный, перфорин-гранзимный опосредованный апоптоз. Доказана способность НК-клеток в активации аутореактивных В-лимфоцитов в отсутствие антигена, влияние этих клеток на процессы положительной и отрицательной селекции в тимусе, целью которой является элиминация аутореактивных клонов, однако особенности этого влияния не до конца изучены.

Иммунологическими показателями местного иммунитета при аутоиммунном панкреатите, по данным зарубежных авторов, являются лимфоплазматическая инфильтрация поджелудочной железы, особенно в области протока, наличие в инфильтрате плазматических клеток, экспрессирующих  $G_4$ , субпопуляции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR. Обнаружение в инфильтрированной стенке протока железы собственных клеток, экспрессирующих HLA DR является общепринятым критерием аутопрезентации, особенно в сочетании с высокой продукцией интерферона- $\gamma$ .

Анализ иммунологического обследования когорты ликвидаторов ( $n = 62$ ), обследованных в 2008-2010 гг. во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, показал, что количественные характеристики зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+), Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+CD127-), ТНК-клеток (CD3+CD(16 + 56)+), В-лимфоцитов (CD19+) и НК-клеток (CD3-CD(16 + 56)+), а также активированных НК-клеток (CD3-CD8+) были сопоставимы с показателями популяционной нормы. Однако иммунорегуляторный индекс превышал значения популяционной нормы. Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25 — маркер ранней активации, количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+) и активированных НК-клеток (CD(16+56)+HLA DR+) было увеличено. Количество дубль-позитивных Т-лимфоцитов — низкодифференцированных лимфоцитов — приближалось к верхней границе популяционной нормы. Количество аутореактивных В-1-лимфоцитов (CD19+CD5+) превышало границы популяционной нормы и сочеталось с высокими уровнями спонтанной продукции интерлейкина-6, спонтанной продукции и содержания в сыворотке интерферона- $\gamma$ , значительно превышающими эти показатели у здоровых лиц. Обострение хронического панкреатита подтверждал высокий — в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы уровень секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови — фактор местной защиты слизистых оболочек. Среднее значение сывороточного иммуноглобулина Е в этой когорте обследованных превышало в два раза верхнюю границу нормы.

Итак, представленные данные свидетельствуют об активации различных звеньев иммунной системы и превалировании Т-хелперного 2-го типа ответа, т. е. подтверждают обострение хронического воспалительного процесса на момент обследования.

Для углубленного анализа полученных данных все обследованные ликвидаторы были распределены на две группы: 1-я — ликвидаторы, у которых хронический пан-

креатин протекал с внутрисекреторной недостаточностью ( $n = 20$ ); 2-я — ликвидаторы с обострением хронического панкреатита без внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы ( $n = 42$ ).

Сравнительный анализ иммунологических параметров показал достоверное увеличение спонтанной продукции интерлейкина-6 во 2-й группе. Группа ликвидаторов, у которых хронический панкреатит сочетался с сахарным диабетом, характеризовалась уровнями интерлейкина-6 в сыворотке, спонтанной продукцией интерферона- $\gamma$ , превышающими нормативные значения, тогда как во 2-й группе отмечался повышенный уровень интерферона- $\gamma$  в сыворотке. Относительное и абсолютное количество дубль-позитивных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+), аутореактивных клонов В-клеток памяти во 2-й группе, было достоверно выше, чем у ликвидаторов 1-й группы. Содержание активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+) в периферической крови превышало нормативные значения в обеих группах, однако достоверной разницы между группами не выявлено. Количество активированных НК-клеток во 2-й группе ликвидаторов превышало данный показатель у пациентов 2-й группы, однако различия не достоверны.

В обеих группах показатели секреторного иммуноглобулина А и общего иммуноглобулина Е превышали границу популяционной нормы. В группе ликвидаторов без сахарного диабета достоверно повышены уровни антиглиадиновых антител классов А и G по сравнению с 1-й группой. В группе пациентов с панкреатитом с внутрисекреторной недостаточностью уровень аутоантител к париетальным клеткам желудка достоверно выше, чем во 2-й группе и значительно превышает границу нормы.

Таким образом, у пациентов с обострением хронического панкреатита (группа 2) выявлено достоверное увеличение низкодифференцированных дубльпозитивных Т-лимфоцитов, аутореактивных В-клеток памяти по сравнению с 1-й группой. В обеих группах достоверно увеличено количество активированных Т- и НК-клеток, повышены уровни интерлейкина-6 и интерферона- $\gamma$ , секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулина Е.

В 1-й группе ликвидаторов значимо увеличен уровень аутоантител к париетальным клеткам желудка, во 2-й группе данный показатель и содержание аутоантител к глиадину соответствует верхней границе нормы.

Представленные данные обследования ликвидаторов с обострением хронического панкреатита свидетельствуют о срыве центральных механизмов становления иммунологической толерантности, что подтверждается наличием аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, наличием аутоантител разной специфичности, высокими уровнями интерферона- $\gamma$  и интерлейкина-6. Для подтверждения аутоиммунной природы хронического панкреатита целесообразно определение в сыворотке крови субкласса G<sub>4</sub> и содержание активированных плазматических клеток при динамическом наблюдении за этими пациентами.

Лечение больных АИП в настоящее время нельзя признать полностью решенной задачей, так как до сих пор нет общепринятых стандартов по лечению данной нозологической формы. Рекомендуются, чтобы все пациенты с вероятным или предполагаемым диагнозом АИП направлялись к гастроэнтерологу-панкреатологу (Furukawa N. et al., 2003).

Нами проведено лечение с использованием различных схем терапии 78 больных с АИП (1-я группа) на протяжении 3 недель. Пациентов распределили на 3 подгруп-

пы: 1А-я ( $n = 24$ ) — ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, которым проводилась базисная терапия [ингибитор протонной помпы (рабепразол 20 мг/сут), полиферментные препараты (панкреатин, 120 000 ЕД/сут), спазмолитики (мебеверин, 400 мг/сут)], 1Б-я ( $n = 25$ ) — ликвидаторы, получавшие кроме базисной терапии глюкокортикоиды (ГКТ) (преднизолон в дозе 30 мг/сут); 1В-я ( $n = 29$ ) — ликвидаторы, которые при получении положительных результатов ПЦР на ДНК вирусов ВЭБ или вируса герпеса VI типа помимо базисной получали противовирусную терапию (ПВТ). ПВТ проводилась путем назначения ингибиторов репликации вирусов герпеса — ганцикловира 500 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно в течение 10 сут.

Как следует из данных, представленных в табл. 2.57, проведение противовирусной и иммуностропной терапии по эффективности превосходило как стандартную терапию, так и терапию глюкокортикоидами. Кроме того, применение ПВТ оказалось возможным даже при наличии противопоказаний к назначению ГКС. При лечении ГКС выявлены осложнения в виде усиления болей в эпигастральной области у 9 больных, в том числе у двух пациентов диагностировано эрозивное поражение желудка. На фоне проведения ПВТ у 5 человек отмечено преходящее повышение активности печеночных ферментов, нормализовавшееся после завершения лечения. После окончания курса ПВТ по результатам УЗИ отмечены нормализация размеров слюнных желез, уменьшение размеров поджелудочной железы у всех пациентов, а также нормализация уровней IgG и IgG<sub>4</sub>. При этом необходимо отметить, что данные эффекты при применении ганцикловира отмечали только к моменту окончания лечения, в то время как отрицательная ПЦР на ДНК вирусов герпеса VI типа и ВЭБ выявлена уже на 10-е сутки от начала терапии.

Таблица 2.57

Результаты лечения аутоиммунного панкреатита, %

Показатель	Подгруппа					
	1А-я		1Б-я		1В-я	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Болевой синдром	83,3	12,5	73,3	8	82,7	7
Болезненность в проекции ПЖ	100	20,8	100	12,5	100	10,3
Метеоризм	83,3	25	80	12	86,2	10,4
Диарея	75	8,3	84	8	82,8	6,9
Липаза, ЕД/л ( $M \pm m$ )	256,2 ± 12,7	78,3 ± 5,8	244,8 ± 10,1	84,6 ± 7,3	256,7 ± 11,3	68,3 ± 5,1
Амилаза, ЕД/л ( $M \pm m$ )	145,4 ± 15,6	72,5 ± 13,6	138,1 ± 7,3	94,1 ± 8,5	148,1 ± 9,7	104,1 ± 5,8
Стеаторея	100	12,5	100	12,5	86,2	10,3
Увеличение слюнных желез (сиалоаденит)	33,3	33,3	32	25	31	7
Увеличение лимфатических узлов (лимфоаденопатия)	25	25	24	24	27,6	7

Данное исследование, на наш взгляд, предопределяет пути дальнейшего научного поиска как для изучения роли герпесвирусной инфекции в этиологии и патогенезе АИП, так и разработки наиболее эффективных подходов к лечению данного заболевания. Основные направления терапии АИП представлены в табл. 2.58.

Таблица 2.58

#### Основные направления лечения АИП

Направление терапии	Препарат
Этиотропная	Ганцикловир, валганцикловир
Патогенетическая:	
полиферментные препараты	Панкреатин 100 000–120 000 ЕД/сут
секретолитики	Рабепразол, эзомепразол, омепразол
спазмолитики	Мебеверин, гиосцина бутилбромид
Иммуносупрессорная	Глюкокортикоиды
Цитостатическая	Азатиоприн
Иммунотропная	Интерферон альфа-2, панавир, кагоцел
Симптоматическая	Анальгетики

#### Выводы

1. Одним из основных ко-триггеров, запускающих каскад аутоиммунных реакций при АИП, является герпетическая инфекция (вирус герпеса VI типа и ВЭБ), которая с высокой частотой выявляется при данном заболевании.

2. Включение в схему лечения больных с АИП с положительной ПЦР на ДНК вируса герпеса VI типа и ВЭБ противовирусной терапии приводит не только к нивелированию клинических проявлений заболевания, но и характеризуется улучшением внешнесекреторной функции ПЖ, а также нормализацией уровней IgG и особенно IgG<sub>4</sub> по результатам динамического иммунологического мониторинга у большинства обследуемых.

3. При достижении негативного результата ПЦР на ДНК вирусов герпеса VI типа и ВЭБ отмечается уменьшение клинической симптоматики АИП, а также улучшение лабораторных и иммунологических показателей.

#### Литература

*Клинико-иммунологическая характеристика аутоиммунного панкреатита у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС / Бацков С.С., Андреев А.А., Давыдова Н.И., Бычкова Н.В. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. — 2010. № 1. — С. 10–15.*

*Abraham S.C., Wilentz R.E., Yeo C.J. et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple) resections in patients without malignancy: Are they all “chronic pancreatitis?” // Am. J. Surg. Pathol. — 2003. — Vol. 27. — P. 110–120.*

*Aoki S., Nakazawa T., Ohara H. et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. Histopathology. — 2005. — Vol. 47. — P. 147–158.*

*Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J. et al.* Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1010–1016.

*Chen R.Y.M., Adams D.B.* IgG4 Levels in non-Japanese patients with autoimmune sclerosing pancreatitis [letter] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 346. — P. 1919.

*Cohen J.R., Kuchta N., Geller N. et al.* Pancreaticoduodenectomy for benign disease // *Ann. Surg.* — 1983. — Vol. 197. — P. 68–71.

*Deshpande V., Mino-Kenudson M., Brugge W. et al.* Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2005. — Vol. 129. — P. 1148–1154.

*Ectors N., Maillet B., Aerts R. et al.* Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis // *Gut.* — 1997. — Vol. 41. — P. 263–268.

*Epstein O., Chapman R.W., Lake-Bakaar G. et al.* The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology.* — 1982. — Vol. 83. — P. 1177–1182.

*Erkelens G.W., Vleggaar F.P., Lesterhuis W. et al.* Sclerosing pancreatocholangitis responsive to steroid therapy // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 43–44.

*Fernandez-delCastillo C.F., Sahani D.V., Lauwers G.Y.* A 36-year-old man with recurrent epigastric pain and elevated amylase levels // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 893–901.

*Finkelberg D.L., Sahani D., Deshpande V., Brugge W.R.* Autoimmune Pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2670–2676.

*Furukawa N., Muranaka T., Yasumori K. et al.* Autoimmune pancreatitis: Radiologic findings in three histologically proven cases // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1998. — Vol. 22. — P. 880–883.

*Fukumori K., Shakado S., Miyahara T. et al.* Atypical manifestations of pancreatitis with autoimmune phenomenon in an adolescent female // *Intern. Med.* — 2005. — Vol. 44. — P. 886–891.

*Frulloni L., Morana G., Bovo P. et al.* Salivary gland involvement in patients with chronic pancreatitis // *Pancreas.* — 1999. — Vol. 19. — P. 33–38.

*Ghazale A., Chari S.T., Smyrk T.C. et al.* Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102, N8. — P. 1646–1653.

*Ghazale A.H., Chari S.T., Vege S.S.* Update on the diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2008. — Vol. 10, N 2. — P. 115–121.

*Hahn K., Im Y., Lee C. et al.* Loss of TGF-signaling contributes to autoimmune pancreatitis // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 1057–1065.

*Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al.* High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 732–738.

*Hardacre J.M., Iacobuzio-Donahue C.A., Sohn T.A. et al.* Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 237. — P. 853–858.

*Hirano K., Shiratori Y., Komatsu Y. et al.* Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 453–464.

*Hirano K., Tada M., Isayama H. et al.* Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment // *Gut.* — 2007. — Vol. 56, N 12. — P. 1719–1724.

*Horiuchi A., Kaneko T., Yamamura N. et al.* Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 2607–2609.

*Horiuchi A., Kawa S., Akamatsu T. et al.* Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: A case report and review of the Japanese literature // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 260–263.

*Ito T., Nakano I., Koyanagi S. et al.* Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 1458–1468.

*Japan Pancreas Society.* Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis // *J. Jpn. Pancreas Soc.* — 2002. — Vol. 17. — P. 585–587.

*Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al.* Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis // *Gut*. — 2003. — Vol. 52: — P. 683–687.

*Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease // *J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38, N 10. — P. 982–984.

*Kamisawa T.* IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 29, N 2. — P. 167–168.

*Kamisawa T., Yoshiike M., Egawa N., Nakajima H., Tsuruta K., Okamoto A.* Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study // *Pancreatol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 234–238.

*Kamisawa T.* IgG4-related sclerosing disease // *Intern. Med.* — 2006. — Vol. 45, N 3. — P. 125–126.

*Kamisawa T., Satake K.* Therapeutic strategy for autoimmune pancreatitis // *Adv. Med. Sci.* — 2008. — Vol. 53, N 2. — P. 145–148.

*Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K., Okamoto A., Tabata I., Fujita N.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas // *Hum. Pathol.* — 1991. — Vol. 22, N 4. — P. 387–395.

*Kim K.P., Kim M.H., Song M. et al.* Autoimmune chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1605–1616.

*Kim K.P., Kim M.H., Lee S.S., Seo D.W., Lee S.K.* Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126, N 4. — P. 1214.

*Kodama T., Abe M., Sato H. et al.* A case of pseudotumorous pancreatitis that presented unique pancreatoscopic findings with the peroral electronic pancreatoscope // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 108–111.

*Kojima E., Kimura K., Noda Y. et al.* Autoimmune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid // *J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 603–607.

*Lara L.P., Chari S.T.* Autoimmune pancreatitis // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2005. — Vol. 7, N 2. — P. 101–106.

*Levy M.J., Reddy R.P., Wiersema M.J. et al.* EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61, N 3. — P. 467–472.

*Levy M.J., Wiersema M.J., Chari S.T.* Chronic pancreatitis: focal pancreatitis or cancer? Is there a role for FNA/biopsy? Autoimmune pancreatitis // *Endoscopy*. — 2006. — Vol. 38 (Suppl. 1). — P. S30–S35.

*Nakazawa T., Ohara H., Sano H. et al.* Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 60. — P. 937–944.

*Nishimori I., Tamakoshi A., Otsuki M.* Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002 // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42 (Suppl. 18). — P. 6–8.

*Notohara K., Burgart L.J., Yadav D., Chari S., Smyrk T.C.* Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27, N 8. — P. 1119–1127.

*Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al.* Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118. — P. 573–581.

*Okazaki K.* Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 125, N 5. — P. 1557–1558.

*Ozden J., Dizdaroglu F., Poyanli A., Emre A.* Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis // *Pancreatol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 300–303.

*Park D.H., Kim M.H., Chari S.T.* Recent advances in autoimmune pancreatitis // *Gut* DOI: gut.2008.155853v1 (2009) (Epub ahead of print).



*Pearson R.K., Longnecker D.S., Chari S.T. et al.* Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 27. — P. 1–13.

*Sahani D.V., Kalva S.P., Farrell J. et al.* Autoimmune pancreatitis: imaging features // *Radiology*. — 2004. — Vol. 233. — P. 345–352.

*Sarles H., Sarles J., Muratore R. et al.* Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas — an autonomous pancreatic disease? // *Am. J. Dig. Dis.* — 1961. — Vol. 6. — P. 688–699.

*Schimanski U., Stiehl A., Stremmel W. et al.* Low prevalence of alterations in the pancreatic duct system in patients with primary sclerosing cholangitis // *Endoscopy*. — 1996. — Vol. 28. — P. 346–349.

*Shinji A., Sano K., Hamano H. et al.* Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 59. — P. 506–511.

*Smith C.D., Behrns K.E., van Heerden J.A. et al.* Radical pancreatoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass // *Br. J. Surg.* — 1994. — Vol. 81. — P. 585–589.

*Sood S., Fossard D.P., Shorrock K.* Chronic sclerosing pancreatitis in Sjogren's syndrome: a case report // *Pancreas*. — 1995. — Vol. 10. — P. 419–421.

*Sugumar A., Smyrk T.C., Takahashi N., Levy MJ, Chari ST.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) are distinct clinical forms of autoimmune pancreatitis (AIP) // *Pancreas*. — 2008. — Vol. 37, N 4. — P. 497–497.

*Saito T., Tanaka S., Yoshida H. et al.* A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy: evidence of histologic recovery // *Pancreatol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 550–556.

*Taguchi M, Aridome G, Abe S et al.* Autoimmune pancreatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration in salivary glands and biliary tract // *World. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, N 35. — P. 5577–5581.

*Takeda S., Haratake J., Kasai T. et al.* IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19. — P. 474–476.

*Takikawa H., Manabe T.* Primary sclerosing cholangitis in Japan-Analysis of 192 cases // *J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 134–137.

*Taniguchi T., Seko S., Azuma K. et al.* Autoimmune pancreatitis detected as a mass in the tail of the pancreas // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 15. — P. 461–464.

*Thompson J.S., Murayama K.M., Edney J.A. et al.* Pancreaticoduodenectomy for suspected but unproven malignancy // *Am. J. Surg.* — 1994. — Vol. 169. — P. 571–575.

*Van Buuren H.R., Meijssen M.A., van der Werf S.D.* [A patient with sclerosing autoimmune pancreaticholangitis as the cause of recurrent cholangitis following a pylorus-sparing pancreaticoduodenectomy] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2005. — Vol. 149, N 51. — P. 2888–2889.

*Van Gulik T.M., Reeders J.W.A.J., Bosma A. et al.* Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer // *Gastrointest. Endosc.* — 1997. — Vol. 46. — P. 417–423.

*Wakabayashi T., Motoo Y., Kojima Y. et al.* Chronic pancreatitis with diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 2415–2425.

*Wakabayashi T., Kawaura Y., Satomura Y. et al.* Clinical study of chronic pancreatitis with focal irregular narrowing of the main pancreatic duct and mass formation: comparison with chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct // *Pancreas*. — 2002. — Vol. 25. — P. 283–289.

*Wakabayashi T., Kawaura Y., Satomura Y., Watanabe H., Motoo Y., Sawabu N.* Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment // *Pancreas*. — 2005. — Vol. 30, N 1. — P. 31–39.

*Weber S.M., Cubukcu-Dimopulo O., Palesty J.A. et al.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma // *J. Gastrointest. Surg.* — 2003. — Vol. 7. — P. 129–137.



*Yadav D., Notahara K., Smyrk T.C. et al.* Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 1, N 2. — P. 129–135.

*Yang D.H., Kim K.W., Kim T.K., Park S.H. et al.* Autoimmune pancreatitis: radiologic findings in 20 patients // *Abdom Imaging.* — 2006. — Vol. 31. — P. 94–102.

*Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al.* Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1561–1568.

*Zamboni G., Luttges J., Capelli P. et al.* Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens // *Virchows. Arch.* — 2004. — Vol. 445. — P. 552–563.

*Zhang L., Notahara K., Levy M.J., Chari S.T., Smyrk T.C.* IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis // *Mod. Pathol.* — 2007. — Vol. 20, N 1. — P. 23–28.

### **2.5.3. Проблема неалкогольного стеатогепатита у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС: клиника, диагностика, особенности внутрипеченочной гемодинамики**

#### ***Современные представления о диффузных заболеваниях печени***

В последние годы наблюдается неуклонный рост числа больных хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) (Горбаков В.В., 2001; Подымова С.Д., 2005). Еще в 1980 г. J. Ludwig и соавт. (1980) впервые определили понятие «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ), характерными признаками для которого стали: отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах (не более 40 г этанола в сутки для мужчин и не более 20 г — для женщин), повышение биохимической активности печеночных ферментов в крови и морфологические изменения в печени, подобные при развитии алкогольного гепатита (Sanyal A.J., 2002). Также при данной патологии отсутствуют маркеры вирусной инфекции и генетических заболеваний, таких как болезнь Коновалова–Вильсона, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, идиопатический гемохроматоз (Богомолов П. О., Павлова Т. В., 2003; Буеверов А. О., Маевская М. В., 2003).

В настоящий момент распространенность НАСГ в общей популяции неизвестна, но его случаи описаны во всем мире. Проводимые исследования позволяют в общей популяции. В западных странах среди больных, которым проводилась биопсия печени, распространенность НАСГ составляет 7–9% (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008), в Японии — 1,2%, по данным других авторов, она составляет 2–4% (Targher G., 2007) При детальном изучении НАСГ стало известно, что неалкогольное поражение печени является стадийным процессом, последовательно проходя путь от начальной жировой дистрофии до стеатогепатита, фиброза и в конечном итоге оканчивается формированием цирроза печени (ЦП). На этом основана одна из классификации (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008), согласно которой различают: жировой гепатоз (стеатоз) печени, НАСГ, НАСГ с фиброзом, фиброз, который подразделяется на четыре стадии (I, II, III, IV).

Морфологически стеатоз печени представляет собой накопление капель жира, жировых включений в гепатоцитах. Различают очаговый и диффузный стеатоз печени. НАСГ характеризуется воспалительно-некротическими процессами в ткани печени. НАСГ, как правило, носит характер диффузного процесса, поэтому структура

печени на стадии прогрессирования заболевания становится неоднородной (Буевров А. О., 2002; Фадеенко Г. Д., 2003).

Прогноз течения НАСГ при отсутствии лечения нельзя назвать благоприятным. Так, гистологическая стабильность в течение 10 лет сохраняется только у 53%, а улучшение — у 4% больных. Фиброз развивается у 10–43% пациентов с НАСГ, а печеночная недостаточность — у 2–3% (James O.F.W. et al., 2001). С учетом данных проводимых исследований можно предположить, что именно НАСГ лежит в основе развития 60–80% криптогенных ЦП (James O.F.W. et al., 2001; Brunt E.M., 2005; Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008). Также ряд авторов отмечает возможность трансформации НАСГ в гепатоцеллюлярную карциному (Younossi Z.M. et al., 2004; Vugianesi E. et al., 2007), что сопровождается высокой частотой летальности. Из этого следует, что диагностика заболеваний печени должна быть своевременной, позволяющей распознать болезнь еще до того, как она клинически манифестируется.

При описании клинической картины заболевания одни исследователи отмечают преимущественно бессимптомное течение (Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., 2000; Dancsygier H., 2002), другие находят болевой и диспепсический синдромы (Степанов Ю.М. и Филиппова А.Ю., 2006), а третьи отмечают широкий спектр клинических проявлений заболевания (Бацков С.С., 1996). Использование биохимических показателей крови в диагностике НАСГ малоспецифично (Brunt E.M., 2005).

Информативный метод, дающий представление об анатомических особенностях сосудистого русла, о функциональном состоянии кровотока, является ультразвуковая доплерография (Митьков В.В. и др., 2000).

Ультразвуковая семиотика различных патологических процессов печени основана на качественном анализе сосудистых изменений. Однако данный анализ, основанный на визуальной оценке сосудистого рисунка, не является объективным, так как зависит от многих факторов. Изучение количественных показателей печеночного кровотока, поиск и разработка новых ультразвуковых дифференциально-диагностических критериев позволяет определить различные варианты течения ХДЗП.

«Золотым стандартом» диагностики НАСГ является пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптата для определения степени ее повреждения (Бацков С.С., 2004; Подымова С.Д., 2005; Brunt E.M., 2005; Kanemasa K., Sumida Y., 2006; Маевская М.В., 2007).

В других исследованиях (Sheth S.G. et al., 1997) диагноз НАСГ ставился только по наличию жировой дистрофии (стеатоза) и лобулярного воспаления (гепатита). Установлено, что самые легкие формы НАСГ не имеют сходства с хроническими гепатитами, при которых должны обнаруживаться повреждение гепатоцитов, фиброз и нейтрофильное воспаление. Имеются лишь немногочисленные работы авторов с использованием иммуногистохимических методов исследования печени при НАСГ (Ramalho R.M. et al., 2006).

Двадцатипятилетний опыт динамического наблюдения за участниками ликвидации последствий аварии на ЧАЭС свидетельствует о существенной динамике роста заболеваний органов пищеварительной системы (Алексанин С.С. и др., 2008). Однако не стоит забывать, что рост показателей заболеваний органов пищеварения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в заметной мере обусловлен не только

истинным увеличением частоты заболеваемости в данной группе, но и улучшением качества диагностики за последние десятилетия.

При анализе распространенности хронических заболеваний среди ликвидаторов третье место занимают заболевания органов пищеварения. Частота заболеваний органов пищеварительной системы у ликвидаторов превышает аналогичный показатель для населения России в 3,7 раза, а заболеваемость гепатобилиарной системы превышает общероссийские показатели в 1,7 раза (Алексанин С.С. и др., 2008). Исследования последних лет свидетельствуют о развитии хронических гепатитов и ЦП как отдаленных последствий Чернобыльской катастрофы (Ярмоненко С.П., 2006). Патология печени и желчных путей представлена у ликвидаторов теми же клиническими формами, что и в популяции.

В настоящее время при оценке заболеваний пищеварительной системы у ликвидаторов патология гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки встречается у ликвидаторов достаточно часто. Не стоит забывать о наличии взаимоотношающегося и потенцирующего влияния заболеваний эндокринной системы на органы гепатобилиарной системы. Следует также отметить, что патология гепатобилиарной системы у ликвидаторов изучена менее основательно, чем заболевания гастродуоденальной зоны, а результаты, полученные отдельными авторами, совпадают далеко не всегда. Тем не менее и для заболеваний гепатобилиарной системы можно выделить некоторые особенности, связанные, по всей вероятности, прямо или косвенно с влиянием комплекса факторов радиационной аварии (КФРА) либо отдельными его компонентами.

При проведении комплексного обследования ликвидаторов в клинике № 1 ВЦЭРМ были выявлены особенности течения заболеваний желудочно-кишечного тракта у лиц с относительно высоким уровнем инкорпорации радионуклидов. Более часто наблюдалось умеренное увеличение размеров печени (на 1–2 см), но в тоже время увеличение размеров селезенки и малые печеночные симптомы (пальмарная эритема, телангиэктазии и т. д.) встречались не чаще, чем в общей популяции (Алексанин С.С. и др., 2008). При объективном осмотре у ликвидаторов с увеличением размеров печени нередко обнаруживалась субиктеричность склер, которая часто сопровождалась умеренным повышением (всего на 10–20%) уровня сывороточного билирубина. Среди показателей, характеризующих синтетическую функцию печени, отмечена тенденция к снижению уровня альбумина и протромбинового индекса, однако концентрация холестерина была несколько повышена, что в сочетании с нормальной активностью щелочной фосфатазы свидетельствует против связи этих изменений с холестазом. Наиболее частым проявлением холестатического синдрома являлось повышение гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). Данный факт объясняется некоторыми авторами (Деденко И.К. и др., 1992) тем, что после аварии инкорпорированные радионуклиды у лиц, подвергшихся воздействию аварии на ЧАЭС, в значительных количествах секретировались в желчь, воздействуя на желчные протоки. Показатели цитолиза у ликвидаторов изменены нередко, однако степень отклонения их невелика, что выражается преимущественно в увеличении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), реже — аспартатаминотрансферазы (АСТ), в среднем до верхней границы нормы, с превышением ее у части обследованных на 30–50% (Алексанин С.С. и др., 2008).

При анализе полученных материалов установлено, что у ликвидаторов Чернобыльской аварии определяется тот же спектр ХДЗП, что и в целом по популяции. В последнее десятилетие отмечается тенденция к прогрессированию данных заболеваний, развитию активного воспалительного процесса, обструкции внутрипеченочных сосудов с формированием ЦП. Опыт работы экспертного совета по установлению причинной связи заболеваний и причин смерти с действием факторов Чернобыльской аварии убеждает в том, что у умерших в результате заболеваний ликвидаторов преобладает не только патология печени вирусной или алкогольной этиологии, но и ее ЦП неалкогольного генеза (Алексанин С.С. и др., 2008). Указанное положение не противоречит данным, полученным при исследовании популяции в целом (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008).

### ***Факторы риска неалкогольного стеатогепатита***

В значительной степени этиология НАСГ еще остается до конца неизученной. Известно, что она является многофакторной и сопровождается метаболическими нарушениями. Среди факторов риска НАСГ, как указывалось ранее, превалируют следующие: инсулинорезистентность (ИР), гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД-2), а также чрезмерное голодание, быстрая потеря массы тела и т. п. (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008).

Несмотря на доказанный факт, что у пациентов с СД-2, ожирением, гипертриглицеридемией имеется более высокий риск развития НАСГ (Ludwig J. et al., 1980; Targher G., 2007, Ивашкин В.Т.; Лапина Т.Л., 2008). При этом весь спектр метаболических поражений печени часто сопровождается наличием синдрома ИР (Яковенко Э.П., 2003; Богомоллов П.О. и др., 2004). Данный факт подтверждается ростом уровня ожирения и СД-2 во всем мире, что признается одной из ведущих причин увеличения количества больных НАСГ среди людей, страдающих ХДЗП (Salgado Jr. et al., 2006). Хронический НАСГ встречается у 24–95% этих пациентов, тогда как фиброз формируется в диапазоне от 6 до 74% случаев, а ЦП — от 0 до 24% (Salgado J. et al., 2006). При этом сочетание СД-2 и НАСГ в 2–2,5 раза увеличивает риск развития ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (Bugianesi E. et al., 2007). Кроме того, выявление НАСГ у пациентов с СД-2 связано с ранним прогрессированием атеросклероза и более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем в группе больных СД-2, сравнимых по возрасту и полу, но без клинико-морфологических признаков НАСГ (Targher G., 2007).

По данным исследований, проведенных в США, выявлено, что около 1,85 млн американцев с ожирением страдают НАСГ, причем почти у 250 000 из них выявляется фиброз или ЦП. В европейских странах НАСГ диагностируют приблизительно у 11% пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови. У пациентов, страдающих ожирением, распространенность НАСГ составляет 19% и только 2,7% НАСГ диагностируется при нормальном весе и у лиц астенического телосложения (Bellentani S., Tinbelli C., 2001).

Различают случаи развития первичного и вторичного НАСГ. Первичный НАСГ наиболее часто ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Большая часть представленных нарушений является проявлением метаболического синдрома (Богомоллов П.О., Шульпекова Ю.О., 2004, Ивашкин В.Т.,

Лапина Т.Л., 2008). Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается в результате некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов, синдрома мальабсорбции, длительного парентерального питания (Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю.О., 2000; Буеверов А.О., Маевская М.В., 2003).

Согласно данным нескольких исследований, у 20–80% пациентов, страдающих НАСГ и гипертриглицеридемией, также наблюдается гиперхолестеринемия. По-видимому, важным аспектом является также снабжение и потребление свободных жирных кислот печенью. Установлено, что степень ожирения положительно коррелирует с распространенностью и тяжестью жировой инфильтрации и, в свою очередь, с развитием НАСГ (Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., 2000; Brunt E.M., 2005).

При анализе факторов риска у ликвидаторов, следует отметить, что на них в процессе проведения работ оказывало влияние сочетание различных неблагоприятных факторов, таких как ионизирующее излучение (в различных вариантах внешнего и внутреннего облучения), физическое и психическое перенапряжение, психоэмоциональный стресс, воздействие некоторых химических соединений, изменение режима труда, отдыха и питания. Некоторые из этих факторов (инкорпорация радионуклидов, психоэмоциональный стресс, вредные условия по месту работы), а также курение табака и частое употребление алкогольных напитков действуют на ликвидаторов и после завершения работ на ЧАЭС. Большинство из указанных неблагоприятных воздействий, хотя и не являются этиологическими факторами, но могут быть с полным основанием отнесены к факторам риска возникновения и поддержания и прогрессирования патологических процессов со стороны органов пищеварения.

#### ***Патогенетические механизмы развития неалкогольного стеатогепатита***

Современная трактовка механизмов развития НАСГ рассматривается в рамках метаболического синдрома и оксидативного стресса (Фадееенко Г.Д., 2003). Ведущими проявлениями метаболического синдрома, ассоциированного с НАСГ, являются ожирение, СД-2, гиперлипидемия. Метаболический синдром объединяет широкий спектр заболеваний — ожирение, СД-2, нарушение липидного обмена, в основе которых лежит ИР (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2006). Однако до сих пор роль ИР в прогрессировании патологического процесса в печени уточняется (Paradis V. et al., 2001).

По современным представлениям, ИР является патофизиологическим дефектом, запускающим каскад патологических реакций и приводящим к формированию целого комплекса нарушений. ИР вызывает неконтролируемое усиление липолиза и увеличение транспорта свободных жирных кислот в печень, что приводит к развитию окислительного стресса. Далее ИР приводит к нарушению обмена глюкозы, к гиперинсулинемии и влияет на функции митохондрий, способствуя апоптозу гепатоцитов. Эти два биохимических синдрома (ИР и гиперинсулинемия) ответственны за накопление триглицеридов и других липидов в гепатоцитах (Raszeja-Wyszomirska J. et al., 2008).

Модель патогенеза НАСГ, объединяющая указанные ранее факторы риска, представлена теорией «двух толчков» (Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., 2000; Duvnjak M. et al., 2007). При нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот и развивается стеатоз печени — теория «первичного толчка». Во время этого процесса происходят реакции окисления свободных

жирных кислот и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активные формы кислорода (АФК) — оксидативный стресс (теория «второго толчка»). Теория «второго толчка» обосновывает развитие стеатогепатита, в связи с чем имеет более важное клиническое и прогностическое значение. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, являются нарушенные функции внутриклеточных структур митохондрий, а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, — реакции ПОЛ, секреции цитокинов.

В настоящее время считается, что свободнорадикальные метаболиты кислорода являются универсальными факторами физиологических и патологических процессов в организме человека, что представлено в большей степени у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Анализ особенностей формирования соматической патологии у ликвидаторов, а также результаты цитогенетических исследований позволили предположить наличие общих механизмов повреждения на клеточном уровне. Один из таких механизмов — свободнорадикальное повреждение клеток и клеточных структур.

В результате исследований систем, генерирующих АФК и ингибирующих свободнорадикальные процессы при самых различных патологических и физиологических ситуациях, сформировалось представление об окислительном стрессе как дисбалансе между уровнем формирования кислородных радикалов и потенциалом антиоксидантной системы организма. Свободнорадикальная модификация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) увеличивает их потребление макрофагами, ускоряет превращение макрофагов в пенистые клетки и, в конечном счете, способствует отложению холестерина в стенке сосуда. Изучено гепатологическое действие АФК. Выявлено клиническое значение нарушений в механизме генерации АФК и антиоксидантной системы организма для оценки и прогноза развития ХДЗП (Матюшин Б.Н., Логинов А.С., 1996).

Таким образом, существует универсальность повреждающего и модифицирующего действия свободных радикалов и специфичность конкретных механизмов вовлечения в тот или иной патологический процесс.

При изучении патофизиологических изменений у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС основных функциональных систем организма для правильной оценки биологического действия ионизирующего излучения учитываются характер полученной дозы и его величина. Пострадиационные изменения в организме при воздействии малых доз радиации могут быть представлены двумя типами изменений. К первому типу относят специфические изменения, связанные с действием на организм излучения и возникновением физиологической регенерации тканей, ко второму типу — неспецифические изменения, представляющие собой ответ на облучение как на раздражитель нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, обладающих свойством возбудимости. На молекулярно-клеточном уровне при этом развиваются изменения структуры клеточных мембран, активности ферментов и соответственно энергетического обмена. В основе этих механизмов лежат гормонально-медиаторные реакции, приводящие к расстройству регуляторных функций организма, обнаруживаемые в течение длительного времени у ликвидаторов после завершения аварийных работ. Речь идет о вторичных иммунодефицитах, оксидативном стрессе, гормональном дисбалансе, расстройствах микроциркуляции,



вегетативных дисфункциях и т. д., являющихся благоприятной основой для развития различной хронической патологии, в том числе и в органах пищеварения (Ильин Л.А. и др., 2005; Ярмоненко С.П., 2006).

Окислительный стресс развивается у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, конечно, не только вследствие радиационного воздействия, но и под влиянием других факторов ликвидации аварии. Однако возможные механизмы участия свободных радикалов в развитии соматической патологии у ликвидаторов проявляются в отдаленной гибели клеток паренхимы и нарушении микроциркуляции, тканевой гипоксии и как следствие — гибели клеток паренхимы и увеличении фиброзного тканевого компонента. Известно, что хроническая тканевая гипоксия приводит к окислительному стрессу, результатом которого является гибель клеток паренхимы. Следовательно, облучение сокращает срок жизни клеток паренхимы, вызывая более раннее развитие апоптоза.

Таким образом, вовлечение свободных радикалов в соматическую патологию и их связь с особенностями ее развития у ликвидаторов не вызывает сомнения. Учитывая патогенетические механизмы формирования НАСГ, нельзя исключить влияние свободнорадикальных процессов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС на развитие заболеваний гепатобилиарной системы.

***Анализ воздействия радиационного фактора  
на ликвидаторов последствий аварии  
на Чернобыльской атомной электростанции,  
больных неалкогольным стеатогепатитом***

При оценке полученной дозы облучения, а также времени пребывания в зоне аварии на ЧАЭС у исследуемой когорты ликвидаторов использованы данные Северо-Западного отделения Российского государственного медико-дозиметрического регистра. Данные параметры исследовали с целью определения возможного влияния радиационного воздействия на развитие и прогрессирование НАСГ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Анализ фактических радиационных нагрузок показал, что основное число участников работ получили радиационное облучение в диапазоне так называемых малых доз, при этом наибольший удельный вес (45,3%) составили лица, облученные в дозах от 5,1 до 19,9 сЗв.

Среди исследуемой когорты ликвидаторов преобладали лица, принимавшие участие в работах по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 1986 г. (66,7%). В 1987 году и 1988—1990 гг. количество участников заметно уменьшилось, при этом средняя доза внешнего облучения, имела тенденцию к снижению.

***Характеристика клинических признаков, лабораторных показателей  
и инструментальных данных при хроническом неалкогольном стеатогепатите***

На сегодняшний день диагностика стеатоза печени и НАСГ представляет значительные трудности, так как приходится основываться на визуальных методах исследования и для более точной верификации использовать инвазивные методы исследования. При диагностике НАСГ важно исключить злоупотребление алкоголем в анамнезе, что иногда представляет проблему, так как многие больные, употребля-



ющие алкоголь в чрезмерных количествах, недооценивают либо отрицают данный факт. Трудно отличить больных с НАСГ от амбулаторных больных с алкогольным гепатитом на основании клинических и биохимических данных.

Однако исследование клинико-биохимических маркеров поражения печени имеет достаточно высокую диагностическую значимость, но их изменения неспецифичны и могут встречаться при различной патологии гепатобилиарной системы.

В большинстве случаев УЗИ печени позволяет обнаружить стеатоз, что наиболее широко используется в повседневной практике при диагностике НАСГ. Также при отсутствии у пациента клинической симптоматики и выявлении отклонений функциональных печеночных тестов, а кроме того, при невозможности проведения гистологического исследования ткани печени УЗИ может служить единственным методом, необходимым для распознавания стеатоза печени, особенно при наличии у больного одного или более указанных факторов риска развития НАСГ. Наиболее часто встречаемым признаком, обнаруживаемым при скрининговом УЗИ, является жировая дистрофия печени. Для нее характерна тотальная гиперэхогенность паренхимы печени с частым увеличением размеров, ровный контур с закругленным краем, а также эффектом «дистального затухания звука» вследствие диффузной жировой инфильтрации. Также иногда выявляются сужение печеночных вен (ПВ) и анэхогенность их стенки, что сопровождается нарушением ангиоархитектоники. Диаметр воротной вены (ВВ) и селезеночной вены (СВ), как правило, не увеличены, спленомегалия выявляется редко (Бацков С.С., 2004).

Таким образом, УЗИ помогает в диагностике НАСГ при выявлении указанных ультразвуковых признаков жировой ее дистрофии. Так, было отмечено, что при эхографии печени чувствительность данного метода составляет от 82 до 89% и специфичность 93% для того, чтобы идентифицировать жировую инфильтрацию печени (Bayard M. et al., 2006).

Если ни одно из перечисленных исследований не дало результата, рекомендуется назначать биопсию печени для подтверждения или исключения НАСГ, особенно у больных с типичными клиническими признаками этого заболевания. Биопсия печени не показана в тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме.

Основой диагностики НАСГ является морфологическое исследование печени. В большинстве случаев выявляется крупнокапельная жировая дистрофия, главным образом центрлобулярная, которая характеризуется наличием крупных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. При мелкокапельной жировой дистрофии в гепатоцитах выявляется множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки (Brunt E.M., 2005). Основные морфологические черты, характеризующие НАСГ, наблюдаются и при алкогольной болезни печени и объединяют стеатоз, признаки гепатита (воспаление паренхимы с наличием или без сопутствующих фокальных некрозов), фиброз различной степени выраженности (вплоть до развития ЦП), могут выявляться гиалиновые тельца Маллори. В связи с этим без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе) по гистологической картине невозможно провести различие между алкогольным гепатитом и НАСГ.

Выявление в биоптатах печени больных, не употребляющих алкоголь, гистологических признаков, характерных для алкогольного гепатита, — краеугольный

камень диагностики НАСГ. Для диагностики НАСГ должны использоваться более строгие гистологические критерии, включающие наличие стеатогепатита, баллонной дистрофии или дегенерации гепатоцитов или фиброза печени. В дополнение к стеатозу и воспалению необходимо наличие либо баллонной дистрофии или дегенерации гепатоцитов, либо фиброза печени — эти изменения служат ключевыми признаками для диагностики НАСГ.

#### *Анализ клинических признаков неалкогольного стеатогепатита*

В группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС наиболее частое клиническое проявление НАСГ — это астеновегетативный синдром (в 76,3%), ассоциированный как с основным заболеванием, так и, возможно, являющийся последствием перенесенного радиационного воздействия. Далее по частоте определялся болевой синдром (48,4%).

В группе сравнения на первом месте среди клинических проявлений НАСГ определяли болевой холецистоподобный синдром (в 65,7%), на втором месте — астеновегетативный синдром (в 40,3%), что в большей степени связано с сопутствующей патологией, так как указанные клинические проявления — гипергидроз и головная боль у части пациентов встречались еще до верификации диагноза НАСГ, а общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности возросли на фоне его прогрессирования.

Среди пациентов группы контроля с нормальными показателями функцией печени в минимальной степени также представлен болевой и астеновегетативный синдром, что указывает на неспецифичность данных признаков, но их диагностическую значимость при НАСГ с учетом частоты встречаемости.

На рис. 2.42 при анализе частоты встречаемости исследуемых синдромов в клинической картине НАСГ у ликвидаторов превалировало моно- (31,2%) и олигосиндромное

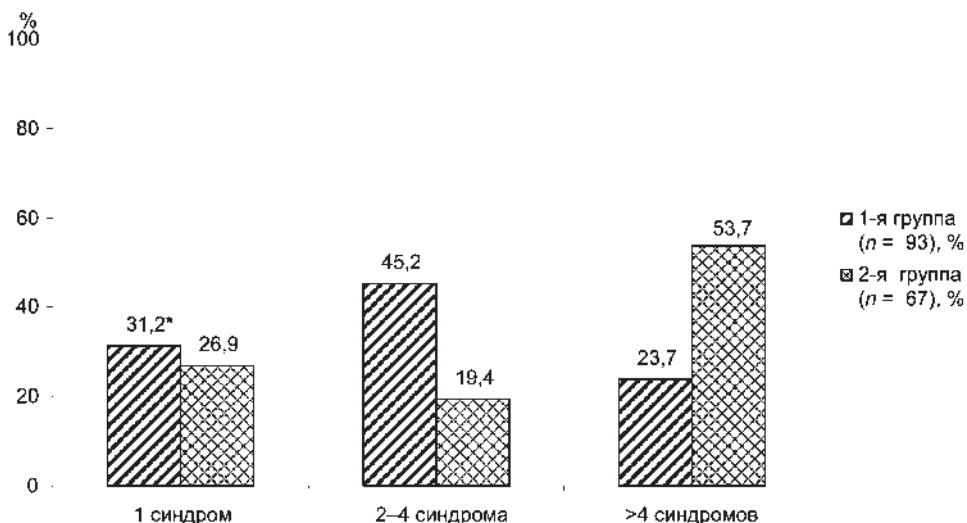


Рис. 2.42. Распределение больных неалкогольным стеатогепатитом по количеству выявленных синдромов, %

(45,2%) течение, в отличие от группы сравнения с более выраженными проявлениями метаболических нарушений, у которых клиническое течение НАСГ чаще сопровождалось полисиндромностью (53,7%).

### Анализ результатов лабораторных исследований

Наиболее частым лабораторным признаком НАСГ в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС было повышение активности ГГТП (у 52,7%) и ЩФ (у 46,2%), в группе сравнения — повышение активности АЛТ (у 55,2%) и АСТ (43,3%) (рис. 2.43).

Также наиболее часто в группе сравнения были выявлены гипергликемия (у 68,6%) и гиперхолестеринемия (у 56,8%).

Активность ферментов-индикаторов цитолиза АСТ и АЛТ была выше в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной группой (табл. 2.59).

При оценке холестатического синдрома отмечено, что активность ГГТП ( $73,2 \pm 2,3$  Е/л) и ЩФ ( $127,5 \pm 7,4$  Е/л), а также уровень всех фракций билирубина были достоверно выше в группе ликвидаторов ( $P < 0,05$ ).

При изучении у пациентов с НАСГ изменений протеинограммы были получены данные, согласно которым уровень общего белка во всех группах оставался в пределах референтных величин без достоверных различий.

Содержание фибриногена, протромбинового индекса и клинического анализа крови не отличались от нормы в обеих группах и группе контроля.

Для определения наличия и степени выраженности инсулинорезистентности (ИР) и дислипидемии были оценены показатели углеводного и липидного обменов, представленные в табл. 2.60.

Анализ показателей углеводного обмена у пациентов НАСГ 2-й группы указывает на то, что уровни глюкозы, гликозилированного гемоглобина, С-пептида, ИРИ, НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance — модель оценки го-

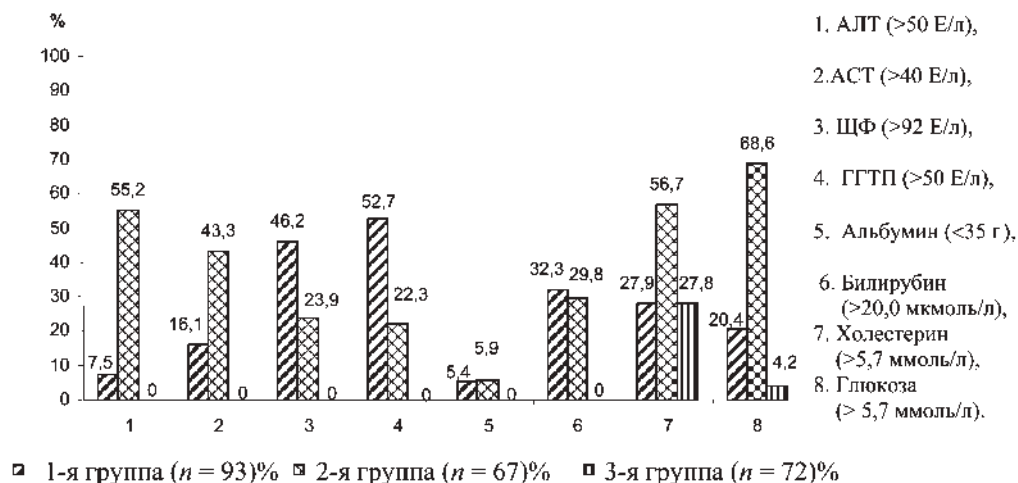


Рис. 2.43. Результаты биохимического обследования больных НАСГ и группы контроля (% отклонения от нормальных показателей)

Таблица 2.59

**Результаты биохимического обследования больных неалкогольным стеатогепатитом**

Показатели	Группа ликвидаторов (n = 93)	Группа сравнения (n = 67)	Группа контроля (n = 72)
	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>
АЛТ, Е/л	51,8 ± 2,5**	63,7 ± 6,2**	19,6 ± 7,4
АСТ, Е/л	43,9 ± 2,1**	53,9 ± 5,1**	21,7 ± 5,2
ЩФ, Е/л	127,5 ± 7,4*,**	72,1 ± 2,2	51,2 ± 11,3
ГГТП, Е/л	73,2 ± 2,3*,**	52,0 ± 3,4**	21,3 ± 8,5
Общий билирубин, мкмоль/л	23,4 ± 1,2*,**	17,2 ± 0,9	12,7 ± 3,3
Прямой билирубин, мкмоль/л	8,4 ± 0,6*	5,6 ± 0,4	4,3 ± 2,1
Общий белок, г/л	70,0 ± 4,3	75,3 ± 6,2	77,6 ± 6,1
Альбумин, г/л	39,9 ± 2,2	48,1 ± 9,3	42,8 ± 5,2
Протромбин, %	80,1 ± 14,7	74,1 ± 16,0	96,1 ± 3,9

*Примечание.* \* $P < 0,05$  по сравнению с группой сравнения; \*\*  $P < 0,05$  по сравнению с группой контроля.

Таблица 2.60

**Основные показатели углеводного и липидного обменов  
у больных неалкогольным стеатогепатитом**

Показатели	Группа ликвидаторов (n = 93)	Группа сравнения (n = 67)	Группа контроля (контроль) (n = 72)
	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>
Глюкоза, натощак, ммоль/л	5,9 ± 0,4	6,3 ± 0,8	4,7 ± 0,6
Инсулин, натощак, мМЕ/л	9,6 ± 1,2	16,9 ± 2,9*	5,9 ± 1,9
Инсулин, через 2 часа, мМЕ/л	17,3 ± 2,5	29,6 ± 4,1*	11,5 ± 2,9
Гликозилированный гемоглобин, %	5,9 ± 1,3	6,8 ± 0,4*	4,3 ± 0,6
С-пептид, нмоль/л	1,7 ± 0,3*	2,4 ± 0,4*	0,7 ± 0,1
НОМА-IR	4,8 ± 0,7*	9,1 ± 1,9*	2,5 ± 0,3
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 ± 1,4	8,7 ± 1,1*	5,1 ± 0,4
Триглицериды, ммоль/л	2,9 ± 0,7	2,2 ± 1,0	1,2 ± 0,5
ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,4	0,8 ± 0,2	1,5 ± 0,3
ЛПНП, ммоль/л	4,6 ± 1,1	7,4 ± 1,3*	2,9 ± 0,7
ЛПОНП, ммоль/л	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,4	0,8 ± 0,4
Коэффициент атерогенности	4,9 ± 1,0	6,1 ± 1,1*	2,6 ± 1,1

*Примечание.* \*  $P < 0,05$  по сравнению с группой контроля.

меостаза для инсулинорезистентности) имели достоверно более высокие значения, чем у пациентов группы контроля ( $P < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа у больных НАСГ выявлена прямая взаимосвязь между показателями ИР и признаками поражения печени: уровнем ИРИ и увеличением активности ферментов-индикаторов цитолиза ( $r = 0,66$ ,  $P = 0,001$ ).

По результатам однофакторного анализа показателей углеводного обмена установлено, что в группе ликвидаторов с повышением уровня С-пептида происходит увеличение степени стеатоза печени ( $F = 52,37$ ;  $P = 0,00$ ). Достоверное повышение уровня НОМА-IR для 1-й группы наблюдали при повышении стадии фиброза печеночной паренхимы ( $F = 92,99$ ;  $P = 0,00$ ).

При оценке показателей липидограммы у больных НАСГ 1-й и 2-й групп большинство из них оказались выше референтных величин по сравнению с 3-й контрольной группой, с более значимыми нарушениями во группе сравнения ( $P < 0,05$ ).

Данный факт сопоставим с наличием у пациентов 2-й группы в большей степени по сравнению с группой ликвидаторов сопутствующих патологических состояний, таких как нарушение толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа в стадии компенсации и субкомпенсации, абдоминально-висцерального ожирения, являющихся составляющими метаболического синдрома.

#### ***Оценка воздействия радиационного фактора на клиническую картину и лабораторные показатели, характеризующие течение НАСГ***

При изучении особенностей клинико-лабораторных показателей у больных НАСГ — ликвидаторов установлено, что в подгруппе 1986 г. основными клиническими проявлениями были астеновегетативный синдром у 82,3%, гепато- и сплено-мегалия (93,5 и 19,4% соответственно), внепеченочные знаки (11,3%). Наиболее выраженные отклонения определялись среди ферментов — индикаторов синдрома холестаза (74,2%), показателей липидного и пигментного обменов (74,2 и 35,5% соответственно), ИР (22,6%) при сравнении с подгруппой 1987 г. ( $P < 0,05$ ).

В подгруппе 1987 г. анализ полученных результатов показал, что отклонения со стороны клинических и биохимических показателей были менее значимы по сравнению с подгруппами других лет. Наиболее часто выявлялись диспепсический синдром (35,0%) и кожный зуд (10,0%), а также синдром цитолиза (25,0%) по сравнению с подгруппой 1986 г. ( $P < 0,05$ ).

Подгруппа ликвидаторов 1988–1990 гг. по сравнению с другими включала меньшее количество человек ( $n = 11$ ) и характеризовалась недостоверными отклонениями изучаемых показателей от подгруппы 1986 и 1987 гг.

У больных НАСГ, получивших дозу 0–5 сЗв, отклонения изучаемых показателей от других подгрупп были недостоверными.

В подгруппе 5,1–19,9 сЗв наиболее значимыми клиническими проявлениями была сплено-мегалия (19,0%), также более значимыми были отклонения со стороны лабораторных показателей в виде гипербилирубинемии (35,5%), дислипидемии (71,4%) по сравнению с подгруппой, получившей дозу более 20 сЗв ( $P < 0,05$ ).

Для подгруппы, получившей суммарную дозу свыше 20 сЗв, характерными являлись диспептический (31,4%) и астеновегетативный синдромы (80,0%), кожный зуд

(11,4%). Среди лабораторных показателей наиболее выраженными являлись холестатический синдром (82,9%) и повышение ИР (28,6%) по сравнению с подгруппами, получивших меньшие дозовые нагрузки ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, в отдаленном периоде у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС более раннего временного периода проводимых работ от момента возникновения аварии и более высокого интервала дозовых нагрузок имелась тенденция к более частой встречаемости холестатического синдрома и нарушений углеводного обмена, которые сопровождались характерными изменениями показателей ИР. Для ликвидаторов, получивших дозу свыше 20 сЗв, наиболее характерным в клинической картине НАСГ являлся астеновегетативный синдром. У ликвидаторов 1986 г. также чаще встречались астеновегетативный синдром, а при объективном исследовании выявлялась гепатоспленомегалия.

#### *Данные комплексного эхографического исследования гепатобилиарной системы у больных неалкогольным стеатогепатитом*

При обследовании 93 больных — ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС увеличение размеров печени выявлено у 88,2%. Причем выявленное увеличение только вертикального размера левой доли печени встречалось у 69,9%, передне-заднего правой доли — у 2,2%, увеличение обеих долей различной степени выраженности — у 16,1% больных. Физикальные и эхографические данные при определении вертикального размера как правой, так и левой долей печени совпадали в большинстве случаев, в то время как установление увеличения переднезаднего размера правой доли было возможно только с помощью УЗИ.

По данным УЗИ, у больных НАСГ чаще выявлены крупно- и среднезернистые виды эхогенности с умеренным и выраженным повышением интенсивности ультразвукового сигнала и с затуханием его на периферии, которые свидетельствовали о диффузном характере поражения печени, обусловленном ее жировой инфильтрацией. С помощью сонографии также определяли следующие варианты гепатомегалий — увеличение левой и/или правой доли печени за счет передне-заднего и вертикального размера. При УЗИ у большинства больных НАСГ 1-й и 2-й групп чаще выявляли увеличение передне-заднего размера печени (ПЗРП), в то время как его вертикальный размер изменялся в меньшей степени.

Результаты эхографического исследования больных НАСГ показали, что увеличение размеров печени наблюдалось у абсолютного большинства обследованных, в то время как у всех больных изменения ее эхоструктуры определяли в различной степени выраженности и распространенности с повышением эхогенности печеночной ткани, причем независимо от степени увеличения размеров печени.

В результате анализа полученных данных у ликвидаторов отмечено более значимое нарушение эхоструктуры печени с преобладанием повышенной либо значительно повышенной ее эхогенностью. Также в 3,2% случаев выявили изменения рельефа края печени в виде утолщения капсулы, свидетельствующее о более тяжелом течении заболевания с присоединением перигепатита, что, по данным литературы, в большей степени характерно для ЦП (Бацков С.С., 1996). Дистальное затухание звука в заднедиафрагмальном отделе правой доли печени было выявлено у всех больных с увеличением ее размеров и отсутствовало у больных с неизменными

размерами печени. Диафрагмальный контур печени хорошо просматривался только при отсутствии увеличения правой доли печени, а фрагментация его наблюдалась у больных при наличии более выраженной гепатомегалии.

Отклонения от нормального строения внутрипеченочных сосудов в виде нарушения их ангиоархитектоники выявили в равной степени у больных 1-й и 2-й групп. Ухудшение визуализации печеночных вен (ПВ) всех порядков установлены как в группе ликвидаторов, так и в группе сравнения с преобладанием в последней. У большинства больных не было обнаружено повышения экзогенности и утолщения стенок. Диаметр ПВ I порядка в 1-й и группе сравнения был суженным в половине случаев. Расширение диаметра воротной вены (ВВ) установлено в равной степени у больных 1-й и 2-й групп, что сопровождалось увеличением размеров селезенки (преимущественно по толщине) и расширением диаметра селезеночной вены (СВ), но при этом у большинства больных данный показатель сохранялся в пределах нормальных значений.

При анализе основных ультразвуковых параметров выявлено увеличение передне-заднего размера правой и левой долей печени у больных НАСГ по сравнению с контрольной группой с более достоверным отклонением в группе сравнения. При исследовании сосудов портальной системы сонометрически были получены достоверно значимые отклонения диаметра ВВ в 1-й и 2-й группах ( $P < 0,05$ ). Сужение суммарного диаметра ПВ I порядка в двух группах по сравнению с контролем было достоверно ( $P < 0,05$ ) и обусловлено наличием жировой инфильтрации печени. Остальные средние величины оцениваемых признаков достоверно не отличались как между больными НАСГ 1-й и 2-й групп, так и в контрольной группе (табл. 2.61).

Таблица 2.61

**Результаты ультразвукового исследования печени и ее сосудов  
у больных неалкогольным стеатогепатитом**

Показатель	Группа ликвидаторов ( $n = 93$ )	Группа сравнения ( $n = 67$ )	Группа контроля ( $n = 72$ )
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
ПЗРП, см			
левая доля	$9,5 \pm 1,6$	$9,8 \pm 1,1^*$	$5,9 \pm 0,6$
правая доля	$15,4 \pm 1,8$	$15,9 \pm 1,2^*$	$11,5 \pm 0,7$
Диаметр ВВ, мм	$12,6 \pm 0,6^*$	$12,5 \pm 0,7^*$	$10,3 \pm 0,2$
Диаметр ПА, мм	$4,8 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,3$
Селезенка, см			
длина	$11,3 \pm 1,6$	$11,6 \pm 1,4$	$10,5 \pm 1,1$
ширина	$6,8 \pm 1,3$	$6,6 \pm 2,1$	$5,8 \pm 0,9$
толщина	$4,2 \pm 1,4$	$4,5 \pm 1,7$	$4,1 \pm 0,8$
Диаметр СВ, мм	$6,9 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,4$
Σ диаметр ПВ, мм	$27,8 \pm 0,6^*$	$28,0 \pm 0,5^*$	$29,7 \pm 0,2$

Примечание. \*  $P < 0,05$  по сравнению с группой контроля.



По результатам ультразвукового исследования печени у больных НАСГ в соответствии с классификацией Бацкова С.С. (1996) определяли выраженность стеатоза печени и подразделяли его на ряд степеней, в зависимости от ее размеров, экзогенности, нарушений ангиоархитектоники, наличия ПГ и спленомегалии. При дальнейшем анализе с учетом указанных признаков установлена клинико-ультрасонографическую гетерогенность исследуемых групп.

Таким образом, дифференциальная ультразвуковая диагностика НАСГ должна основываться не только на определении структуры и размеров печени, но и на оценке степени стеатоза печени.

### *Определение стадии фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом*

Общепринятым эталоном определения степени выраженности фиброза в печени и активности патологического процесса, так называемым «золотым стандартом», является пункционная биопсия печени. Несмотря на исключительно высокую ценность, гистологическое исследование обладает рядом существенных недостатков.

Данная методика является инвазивной и может вызывать ряд осложнений, выявляемых в 3% случаев, среди которых наиболее частыми являются болевой синдром и вегетативные реакции. Осложнения, требующие оперативного вмешательства или переливания крови, встречаются очень редко, но возможен даже летальный исход (Montalto G. et al., 2001). Также существует возможность так называемой ошибки попадания, когда пункционная игла берет участок с менее либо, наоборот, более выраженными изменениями. В 5–10% случаев при проведении биопсии печени не удается получить достаточное количество материала. В многочисленных исследованиях установлено, что информативен только пунктат длиной не менее 1 см, содержащий не менее семи портальных трактов, что, к сожалению, далеко не всегда удается достичь при пункционной биопсии печени. Также при оценке сравнительного анализа результатов пункционной биопсии правой и левой долей печени у одного и того же пациента было выявлено, что у трети больных имелись расхождения на одну стадию и в меньшей степени (2,4%) на две стадии фиброза между разными долями печени (Regev A. et al., 2002). При оценке результатов пункционной биопсии разными морфологами нередко встречаются различия в заключениях, которые могут определяться и при повторной оценке препарата одним и тем же морфологом (Friedman S.L., 2003).

Установление стадии фиброза является необходимым моментом в диагностике поражений печени любой этиологии. Для оценки активности процесса обычно используют индекс гистологической активности (ИГА), предложенный R.G. Knodell и соавт. в 1981 г. и усовершенствованный в 1994 г. V.J. Desmet и соавт. (Desmet V.J. et al., 1994). Активность процесса оценивается фибротическим состоянием портальных трактов, перипортальных зон, долек, степенью образования портосептальных септ и ложных долек, нарушения строения печени.

Оригинальную систему оценки фиброза печени предложили Т. Poynard и соавт., которые в ходе комплексного исследования METAVIR (1997 г.) разработали систему оценки стадии фиброза печени (Poynard T. et al., 1997).

При гистологическом исследовании у 56 больных НАСГ был выявлен фиброз печени разной степени выраженности (от 0 до 3 по классификации METAVIR), что

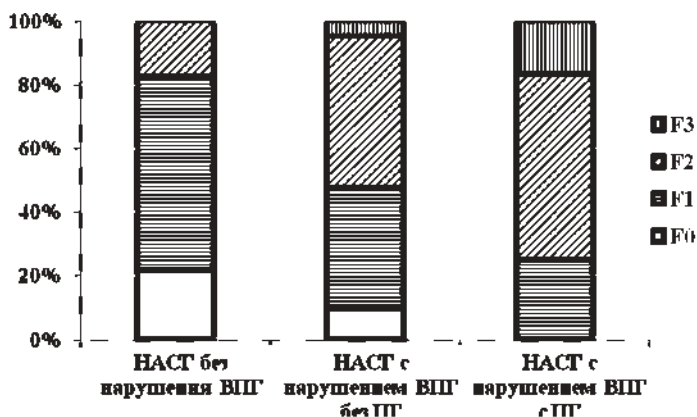


Рис.2.44. Распределение больных с различными нарушениями внутрипеченочной гемодинамики по степеням фиброза (шкала METAVIR)

представлено на рис. 2.44. Больные на стадии ЦП (по классификации METAVIR стадии F4) в исследование не вошли.

Первую подгруппу составили больные с незначительным или умеренным фиброзом печени (F0-F1), 2-ю подгруппу — больные с фокальным и перипортальным фиброзом печени (F1-F2), 3-ю подгруппу — с выраженным (септальным) фиброзом печени (F2-F3).

Однако необходимо учитывать наличие ряда противопоказаний к проведению пункционной биопсии печени. Также существенной проблемой является необходимость выполнения нескольких биопсий в течение жизни одному пациенту на фоне традиционно негативного отношения больных к данной процедуре, особенно в странах с низким уровнем информированности населения, что является фактором, снижающим качество их жизни.

Таким образом, пункционная биопсия не должна быть единственным критерием оценки степени фиброза печени как до лечения, так и после, что обуславливает необходимость разработки и внедрения неинвазивных методов оценки данного патологического состояния.

В этой связи для выявления выраженного фиброза и ЦП особенно важно совершенствование неинвазивных диагностических методов (Шипов О.Ю. и др., 2006). Огромная клиническая значимость ультразвуковых методов обусловлена их высокой информативностью, абсолютной неинвазивностью и безопасностью для пациента, относительной специфичностью получаемых данных, простотой исполнения и относительной дешевизной исследования. В работе С.С. Бацкова и Е.И. Ткаченко (1996) отмечены основные принципы ультразвуковой диагностики ХДЗП. Согласно ним подход к оценке количественных и описание качественных параметров состояния органов и сосудов брюшной полости должен быть методически однообразным, последовательно определенным, одинаково понятным как для врача ультразвуковой диагностики, так и для клиницистов любого профиля (Бацков С.С. и др., 1996).

Из инструментальных методов определения фиброза печени на сегодняшний день широко применяется описанное выше стандартное УЗИ печени в режиме

двухмерной визуализации (2D-режим, или серошкальная эхография), которое позволяет определить размеры печени, ее структуру, акустическую плотность, размеры основных сосудов гепатобилиарной зоны, однако интерпретация данных зависит от опыта врача и разрешающей способности аппарата.

В настоящее время доплерография используется как главный атравматичный диагностический метод исследования гемодинамика печеночного сосудистого кровотока (Aube Ch. et al., 1999). Метод дуплексного сканирования значительно расширяет диагностические возможности УЗИ благодаря качественной оценке ангиоархитектоники очага и перинодулярной зоны, а также количественной оценке скоростных и спектральных характеристик кровотока в печени. Этот метод объединяет возможность визуализации сосудов и окружающих сосуд тканей в В-режиме и оценку состояния кровотока в них с использованием эффекта Доплера.

В режиме трехмерной реконструкции ткани печени используется энергетический доплеровский режим. Энергетический доплер применяется при исследовании сети мелких сосудов для качественной оценки низкоскоростного кровотока и более чувствителен к наличию кровотока, чем использование цветного доплеровского картирования. Также с его помощью можно не только определить плотность печеночной паренхимы в различных ее участках, но и выявить процентное содержание сосудистых элементов в исследуемой области, а также измерить основные показатели кровотока в них. Использование энергетического доплера в трехмерном режиме позволяет судить о пространственной структуре кровотока в области сканирования. Существенным недостатком энергетического доплера является отсутствие информации о направлении кровотока, а также невозможность измерения кровотока как в основных сосудах гепатобилиарной зоны (ВВ, печеночная артерия (ПА), ПВ, СВ), так и в мелких сосудах печеночной паренхимы. Кроме того, проведенные некоторыми авторами исследования не выявили достоверных различий в УЗИ при оценке степени фиброза легкой и средней степени тяжести (F1-2) (Возианова Ж.И., Голубовская О.А., 2008).

Измерение эластичности печени прибором «FibroScan» является альтернативным неинвазивным методом определения фиброза печени с достаточно высокой достоверностью (особенно при F3-4). Основным недостатком этого метода является отсутствие возможности оценить степень васкуляризации паренхимы печени при ее диффузных поражениях и измерить показатели печеночного кровотока в мелких сосудах печени. Данное исследование в отличие от биопсии имеет ограничение по глубине проникновения колебаний (не более 50 мм под кожей), что снижает его достоверность (Логинов А.С. и др., 1996; Возианова Ж.И., Голубовская О.А., 2008).

Этот метод также имеет определенные ограничения относительно применения, прежде всего за счет дорогостоящего оборудования, дефицита специалистов, владеющих данной методикой. Также затруднена интерпретация данных у больных с асцитом, выраженными очаговыми поражениями печени (множественные гемангиомы).

Таким образом, диагностика невирусных поражений печени с целью определения стадии фиброза достаточно сложна и требует привлечения врачей различных специальностей (врачей ультразвуковой диагностики, хирургов, морфологов и др.). Ежегодно появляются новые или меняются старые представления об этиопатогенезе

заболеваний печени, открываются новые методы исследования. Исходя из полученных данных всех пациентов с подозрением на НАСГ нужно своевременно направлять в специализированные гепатологические центры для более качественной диагностики и лечения болезней печени.

### *Современные представления о печеночной гемодинамике и методах ее оценки*

Одной из главных особенностей строения печени является организация ее кровотока, механизм и строения которого является уникальным для организма. Так, приносящий (афферентный) кровоток состоит как из венозной, так и из артериальной крови, а выносящий (эфферентный) — из венозной крови. Известно, что в покое печеночный кровоток составляет примерно  $1400 \pm 300$  мл/мин. Это примерно 25% сердечного выброса и составляет почти 1/3 общего минутного объема крови человеческого организма. При оценке распределения кровотока установлено, что приблизительно 2/3 объема крови поступает через ВВ и только 1/3 — через ПА. При повышенном потреблении печенью кислорода величина кровотока по ПА может возрастать до 50% (Митьков В.В. и др., 2000; Бацков С.С., 2004).

Начало ВВ печени берет в области головки поджелудочной железы при схождении верхней брыжеечной вены и СВ. Длина ВВ 3–4 см, а диаметр не превышает 1,3 см. При УЗИ обнаруживается ВВ либо с передней брюшной стенки при косом сканировании, когда датчик находится у средней трети правой реберной дуги, либо при косом сканировании в межреберье справа. Ультразвуковая идентификация как внутripеченочных, так и внепеченочных ветвей ВВ облегчается при выполнении ЦДК, что также сокращает время выполнения УЗИ. Скорость и форму кровотока в системе ВВ определяют при спектральном (импульсно-волновом) доплеровском исследовании с одновременным выполнением В-сканирования и ЦДК для точной установки в просвете сосуда пробного объема (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008).

Наиболее характерен следующий тип артериального кровоснабжения печени: от чревного ствола отходит общая ПА. В определении собственную ПА существенную помощь оказывает ЦДК (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008).

Воротная гемодинамика также характеризуется постепенным перепадом от высокого давления в брыжеечных артериях до самого низкого уровня в ПВ. Существенно, что кровь проходит две капиллярные системы: капилляры органов брюшной полости и синусоидальное русло печени. Обе капиллярные сети соединены между собой ВВ.

Организация печеночного кровотока является уникальной системой, которая зависит от нормального функционирования в равной степени как притока артериальной и венозной крови, так и венозного оттока.

### *Данные комплексного доплерографического исследования сосудов портпеченочного бассейна*

При доплерографии сосудов печени были изучены следующие изменения показателей портальной гемодинамики (табл. 2.62).

При сравнении результатов доплерографического исследования сосудов портальной системы у больных 1-й и 2-й групп отмечены незначительное уменьшение линейной скорости кровотока (ЛСК) и увеличение объемной скорости кровотока

Показатели печеночного кровотока у больных неалкогольным стеатогепатитом

Показатель	Группа ликвидаторов (n = 93)	Группа сравнения (n = 67)	Группа контроля (n = 72)
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
ЛСК ВВ, см/с	14,4 ± 1,5	14,5 ± 1,7	15,3 ± 1,8
ОСК ВВ мл/мин	1087 ± 118	1056 ± 101	957 ± 92
ЛСК ПА, см/с	53,4 ± 4,9*	48,1 ± 5,3	34,2 ± 3,9
ОСК ПА мл/мин	578 ± 93	589 ± 81	552 ± 74
ОПП (ВВ+ПА), мл/мин	1635 ± 168	1620 ± 184	1487 ± 115
ЛСК СВ, см/с	18,4 ± 2,2	19,1 ± 2,1	21,1 ± 1,9
ОСК СВ, мл/мин	413 ± 68	396 ± 59	342 ± 57

Примечание. \*  $P < 0,05$  по сравнению с группой контроля.

(ОСК) по ВВ по сравнению с группой контроля. Суммарный приток крови также был несколько выше в группах с НАСГ. Однако средние величины указанных параметров достоверно не отличались как в группах больных НАСГ, так и в контрольной группе. В группе ликвидаторов ЛСК по печеночной артерии (ПА) была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,05$ ). При оценке всех составляющих скоростей кровотока по СВ при НАСГ ухудшения гемодинамики выявлено не было.

Также было отмечено, что в группе контроля не выявлено изменений ангиоархитектоники внутрипеченочных сосудов, расширения внутрипеченочных сосудов, а кровотоков по ПВ сохранял нормальный трехфазный характер.

#### ***Ультразвуковое исследование сосудов печени при заболеваниях, сопровождаемых портальной гипертензией***

Портальная гипертензия (ПГ) сопровождается целым рядом заболеваний различной этиологии, объединенных общим патофизиологическим фактором — повышением давления в системе ВВ. На раннем этапе развития патологического процесса ее клинические проявления малосимптомны. В дальнейшем осложнения ПГ нередко становятся причиной смерти больного, что определяет необходимость их своевременной диагностики и лечения (Бацков С.С., 1998).

Наиболее распространенной причиной ПГ является развитие ЦП, ультразвуковая диагностика начальных этапов которого часто затруднена. При отсутствии ультразвуковой картины, характерной для сформировавшегося ЦП с синдромом ПГ, доплеровские методики позволяют получить дополнительную информацию, которая в ряде случаев определяет заключение исследования (Шипов О.Ю. и др., 2006).

При повышении давления в системе ВВ при ЦП происходит снижение скорости воротного кровотока. Такое изменение воротной гемодинамики было продемонстрировано в самых ранних доплеровских исследованиях и подтверждено данными других инвазивных и неинвазивных диагностических методик (Бацков С.С., 1998).

По данным разных авторов, ЛСК по ВВ коррелирует со многими другими показателями. По мнению М. Koda, снижение ЛСК по ВВ пропорционально степени фиброзированию паренхимы печени (Koda M. et al., 1996). Снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) ВВ менее 15 см/с характерно для ЦП по данным большинства авторов (Zoli M. et al., 1986; Митьков В.В. и др., 2000).

В своем исследовании Piscaglia не отмечал достоверной разницы в значениях ЛСК у здоровых и больных ЦП, к такому выводу пришли и некоторые другие авторы (Piscaglia F. et al., 1997). Напротив, Zoli выявил у больных ЦП снижение ЛСК в основном стволе ВВ до  $10,5 \pm 0,6$  см/с, в сравнении с пациентами из контрольной группы —  $16,0 \pm 0,5$  см/с (Zoli M. et al., 1986). Различия в значениях объемной скорости кровотока (ОСК) ВВ в его исследовании получено не было ( $694 \pm 23$  и  $736 \pm 46$  мл/мин). Невысокую диагностическую ценность определения ОСК ВВ отмечали и другие исследователи (Iwao T. et al., 1996; Koda M. et al., 1996).

Частым признаком ПГ при доплерографическом исследовании с использованием ЦДК или энергетическом доплера выявляется аномальное направление кровотока по ВВ (Kruskal J.V. et al., 2004.). Под аномальным направлением воротного кровотока следует подразумевать его гепатофугальное (обратное) направление (синий цвет сигнала при ЦДК или расположение спектра кровотока под изолинией при импульсно-волновой доплерографии) или альтернирующее направление (чередование красного и синего сигналов при ЦДК).

Очевидным признаком ПГ при ЦП является наличие функционирующих портосистемных коллатералей. К ним относятся варикозно-расширенные вены пищевода и желудка, функционирующая параумбиликальная вена, диафрагмальные, спленоренальные и спленогастральные коллатерали, коллатерали в стенке желчного пузыря (Bolognesi M. et al., 2007). Однако часто не учитываются другие портокавальные анастомозы. Последние представлены главным образом внутривенными анастомозами между ветвями ВВ и ПВ, шунтирование по которым может быть значительным даже при отсутствии реканализации параумбиликальной вены (Middleton W.D. et al., 2003).

По УЗИ отмечается возможность частой визуализации спленоренальных, желудочных, пищеводных, мезентериальных, диафрагмальных и даже внутривенных портокавальных коллатералей. Примером такого исследования может служить работа М.Г. Тухбатулина и соавт., основанная на изучении ХДЗП с помощью ультразвукового метода (Михайлов М.К., Тухбатулин М.Г., 2003).

Кровоток в притоках ВВ при ХДЗП исследован недостаточно. Несмотря на общепринятые данные о том, что расширение СВ является высокочувствительным ранним признаком ПГ, существует небольшое число работ, посвященных исследованию гемодинамики селезенки при ПГ. При ХДЗП отмечается повышение ОСК в СВ, линейные скоростные показатели кровотока при этом снижаются (Бацков С.С., 2004).

В ряде исследований было обращено внимание на более выраженное изменение кровотока в ПВ при ЦП (Митьков В.В. и др., 2000). Нормальный трехфазный кровоток у таких больных сменяется бифазным — без ретроградного положительного пика или монофазным — с отсутствием отдельных осцилляций, связанных с фазами сердечного цикла (Kawanaka H. et al., 2008). Kruskal, анализируя форму спектра ПВ у здоровых и больных НАСГ, пришел к следующим выводам: обычный кровоток

в ПВ отмечался только у 57% компенсированных больных с жировой инфильтрацией печени, у остальных 43% имеет место как бифазный, так и монофазный кровоток. У исследуемых пациентов, не имевших признаков заболевания печени, нормальный кровоток регистрировался в 100% случаев (Kruskal J.V. et al., 2004).

Артериальный печеночный кровоток при заболеваниях, сопровождаемых синдромом ПГ, исследован недостаточно. До настоящего времени нет единого мнения о характере изменения печеночного кровотока при ХДЗП. По данным одних авторов, происходит повышение артериального притока, другие исследователи считают, что воротный и артериальный кровоток редуцируется в одинаковой степени только при ЦП. Tchelepi отмечает увеличение скорости кровотока ПА при ХДЗП на фоне снижения воротного кровотока (“артериализация” печеночного кровотока) (Tchelepi H. et al., 2002).

Изменение количественных параметров гемодинамики печени наиболее изучены при ЦП, при этом взгляды некоторых исследователей принципиально расходятся. Увеличение скорости кровотока наблюдались чаще у больных с признаками ПГ и было особенно выражено у больных ЦП с гепатофугальным кровотоком в ВВ, имевших ультразвуковые признаки развития портосистемных коллатералей. Iwao также обращает внимание на повышение артериального печеночного кровотока у больных ЦП (Iwao T. et al., 1996).

Изменение состояния ПА при ХДЗП отражают ряд индексов, наиболее известный и часто используемый из которых — индекс резистентности, равный отношению разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к максимальной систолической скорости кровотока в ПА. Повышение индекса резистентности более 0,70–0,74 у больных ЦП отмечают большинство авторов (Iwao T. et al., 1996) и при ПГ нецирротического генеза (Бацков С.С., 2004). При анализе таких работ обращает внимание значительная вариабельность количественных данных, полученных разными исследователями. В ряде исследований отмечена низкая информативность индекса резистентности ПА для диагностики ЦП (Маисая К. и др., 2001).

По данным англоязычной литературы определено, что кровоток печеночных и портальных вен чаще изменен у больных с ЦП, тромбозом портальной вены, синдромом Бадда–Киари и сосудистой мальформацией (Bolognesi M. et al., 2007). Однако относительно недавние исследования выявили зависимость между жировой инфильтрацией печени и изменением скорости портального кровотока и пульсационного индекса (Balci A. et al., 2008). Многие авторы до сих пор стремятся исследовать эффект влияния жировой инфильтрации на ОСК портальной вены по данным доплерографии.

Таким образом, вопрос о диагностической значимости применения методики доплерографии сосудов печени при ХДЗП остается открытым и требует дальнейшего изучения. Значительным и неоспоримым достоинством ультразвуковых неинвазивных методик является то что, они впервые позволили наблюдать естественное изменение печеночной гемодинамики при любых патологических процессах. Однако даже на основании небольшого количества приведенных работ видна значительная разнородность полученных разными исследователями данных (Шипов О.Ю. и др., 2006). Это обстоятельство подтверждает необходимость разработки четких кри-



териев диагностики нарушений внутрипеченочной гемодинамики (ВПГ) для уменьшения влияния фактора «оператор — зависимости» методики у больных ХДЗП.

***Особенности кровотока в печени у больных неалкогольным стеатогепатитом в зависимости от наличия портальной гипертензии***

Особенности портального кровотока изучали у 160 больных НАСГ, из которых у 56 диагноз подтвердили морфологическим методом. При этом, по данным ультразвукового исследования у 128 больных НАСГ отсутствовала ПГ, а у 32 больных диаметр ВВ был более 13 мм.

С помощью доплерографии у больных НАСГ удалось установить два варианта измененной ЛСК по ВВ — с высокой и неизменной ЛСК. В группах больных НАСГ без признаков ПГ на фоне увеличения ЛСК по ВВ чаще ОСК оставалась неизменной, что служило основанием отнести подобные изменения как адекватную компенсаторную реакцию портального кровотока. В случае декомпенсации это приводило к расширению ВВ и формированию ПГ. У больных НАСГ с признаками ПГ в большей степени были изменены показатели ВПГ — расширение ВВ сопровождалось повышением ОСК. Также у части НАСГ больных наблюдалось увеличение ОСК и ЛСК по ПА, что приводило к увеличению притока крови к печени.

В результате исследования установлено, что НАСГ может протекать как с наличием ПГ, так и без нее, при этом расширение ВВ могло сочетаться как с расширением СВ и различной степенью выраженности спленомегалии, с уменьшением ПВ, с утолщением их стенок, вследствие перивенулярного фиброза, так и без указанных признаков.

Таким образом, получены данные свидетельствующие об ухудшении ВПГ у больных НАСГ, при этом повышение кровотока по ВВ сочеталось с увеличением поступающей крови к печени по ПА, что приводило к незначительной «артериализации» входящего кровотока на фоне прогрессирующего сужения диаметра ПВ I порядка.

***Критерии нарушений внутрипеченочной гемодинамики у больных неалкогольным стеатогепатитом***

При изучении количественных параметров печеночного кровотока были предложены критерии гемодинамических нарушений, основанные на оценке разницы между притоком крови к печени и оттоком из нее, у больных НАСГ.

На основании результатов ультразвукового исследования для дальнейшего анализа были объединены все больные НАСГ 1-й и 2-й групп с последующим выделением 3 подгрупп.

В 1-ю подгруппу вошли больные НАСГ без признаков нарушения портального кровотока, во 2-ю — с нарушением кровотока в печени, но без признаков ПГ, в 3-ю — с признаками нарушений кровотока в печени и ПГ.

У больных 1-й и 2-й подгрупп по результатам ультразвукового исследования выявлены нормальные или незначительно увеличенные размеры печени, в то время как у пациентов 3-й подгруппы отмечено достоверное увеличение размеров печени. Увеличение размеров селезенки отмечалось у пациентов только при наличии нарушений ВПГ (табл. 2.63).

**Ультразвуковая характеристика больных неалкогольным стеатогепатитом в зависимости от нарушений внутрипеченочной гемодинамики**

Ультразвуковые показатели	Подгруппа больных НАСГ		
	1-я (n = 71)	2-я (n = 57)	3-я (n = 32)
	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>
ПЗРП:			
левой доли	9,1 ± 0,4	9,7 ± 0,9	10,8 ± 0,4*
правой доли	15,2 ± 1,9	15,8 ± 1,0	16,5 ± 1,1
Диаметр ВВ, мм	12,1 ± 0,3	12,7 ± 0,2	13,6 ± 0,4*
ЛСК ВВ, см/с	13,7 ± 0,4	16,3 ± 0,8*	14,6 ± 0,9
ОСК ВВ, мл/мин	979 ± 78	1175 ± 152	1291 ± 68*
Диаметр ПА, мм	5,2 ± 0,2	4,9 ± 0,2	4,5 ± 0,1*
ЛСК ПА, см/с	45,8 ± 6,2	51,1 ± 7,9	63,1 ± 9,7
ОСК ПА, мл/мин	522 ± 59	568 ± 36	610 ± 44
ОПП (ВВ+ПА), мл/мин	1437 ± 123	1716 ± 112	1847 ± 58*
Селезенка, мм			
длина	10,9 ± 0,7	11,9 ± 0,3	13,4 ± 0,4**
ширина	6,6 ± 0,7	6,8 ± 0,8	6,9 ± 1,1
толщина	4,2 ± 0,9	4,4 ± 1,0	4,6 ± 1,0
Диаметр СВ, мм	6,3 ± 0,3	6,5 ± 0,4	8,1 ± 1,4
Σ d ПВ, мм	29,2 ± 1,1**	27,3 ± 0,7	26,5 ± 0,7

*Примечания:*\*  $P < 0,05$  по сравнению с 1-й подгруппой, \*\*  $P < 0,05$  по сравнению с другими подгруппами.

Как следует из данных, представленных в табл. 2.63, при появлении нарушений ВПГ достоверно увеличивался диаметр ВВ. Максимальный характер изменений ЛСК был отмечен во 2-й подгруппе с достоверным повышением ОСК по ВВ по сравнению с 1-й подгруппой. При развитии ПГ скорость кровотока по ВВ достоверно увеличивалась вследствие прогрессирования фиброзного процесса в ткани печени и повышения интрасинуоидального давления. При ПГ достоверно увеличивался кровоток по ПА с уменьшением ее диаметра по сравнению с 1-й и 2-й подгруппами. Дополнительное препятствие кровотоку также создавалось за счет сужения диаметров ПВ I порядка, что приводило к расширению ВВ и формированию ПГ нецирротического генеза.

Таким образом, при 1-м варианте гемодинамики линейные и объемные скорости существенно не изменялись, а при 2-м варианте нарушений ВПГ они характеризовались достоверным повышением всех составляющих скоростей кровотока по ВВ. При 3-м варианте развивалась ПГ нецирротического генеза, обусловленная расширением ВВ и симметричным снижением ЛСК, но при этом общий приток крови остался повышенным за счет увеличения ОСК и ЛСК по ПА.

*Результаты сопоставления клинико-биохимических данных  
у больных неалкогольным стеатогепатитом  
с показателями внутрипеченочной гемодинамики*

По результатам нашего исследования было оценено влияние нарушений печеночного кровотока на течение НАСГ. При изучении клинической картины у больных НАСГ установлены что существенные различия в зависимости от нарушения ВПГ и наличия ПГ. При этом частота клинических симптомов находилась в прямой зависимости от степени нарушения ВПГ. В частности, при отсутствии у больных НАСГ признаков нарушения ВПГ реже определялись астеновегетативный, болевой и диспепсический синдромы. Напротив, у больных НАСГ с нарушением ВПГ и признаками ПГ значительно чаще определяли такие клинические проявления НАСГ, как гепато- и спленомегалия, иктеричность склер, в сочетании с астеновегетативным, болевым, диспепсическим синдромами, пальмарной эритемой и кожным зудом. Спленомегалия была выявлена у больных НАСГ уже на стадии нарушения ВПГ, но еще без признаков ПГ. Кроме того, у больных НАСГ в зависимости от степени нарушения ВПГ выявляли изменения биохимических показателей от 52,8 до 93,3%, соответствующих степени и характеру поражения печеночной ткани. При этом у большинства больных выявляли цитолитический и холестатический синдромы и значительно реже синдром недостаточности белковосинтетической функции печени. Во 2-й подгруппе увеличение ОСК сопровождалось повышением активности АЛТ на 24–38% по сравнению с группой с неизменной ОСК и ассоциировалось с ухудшением ВПГ.

Учитывая полученные данные при УЗИ и доплерографии сосудов печени, стало возможным обосновать характер гемодинамических изменений при НАСГ. При увеличении размеров обеих долей печени и в большей степени ее правой доли и нарастании степени стеатоза печени развивалось генерализованное сужение ПВ, что приводило к расширению диаметра ВВ с уменьшением ЛСК по ней, но при этом возрастала ОСК. Развитие ПГ нецирротического генеза в дальнейшем приводило к увеличению размеров селезенки.

В условиях нарушенной портопеченочной гемодинамики за счет компенсаторных механизмов происходит перестройка структуры печеночной ткани, что сопровождается нарушениями ангиоархитектоники печени, которая является главным определяющим фактором функционального состояния ВПГ на микроциркуляторном уровне. В свою очередь, данная перестройка структуры печени приводит к еще большим нарушениям гемодинамики, что отражается на магистральных сосудах портопеченочного бассейна в виде возникновения препятствия артериовенозному притоку и/или венозному оттоку. Объединив эти два механизма формирования нарушений ВПГ, можно выдвинуть предположение о существовании гепатовазкулярного континуума

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о различных вариантах изменений со стороны как клинических, так и биохимических данных у больных НАСГ в зависимости от степени выраженности нарушений печеночного кровотока по данным доплерографии сосудов печени. Причем наиболее существенные изменения обнаружены у больных НАСГ с признаками ПГ. С учетом полученных данных одним из важнейших неинвазивных методов диагностики нарушений ВПГ

у больных НАСГ является доплерографии сосудов портопеченочного бассейна. Использование динамического УЗИ с оценкой внутripеченочной гемодинамики у больных НАСГ не только оказалось эффективным для его диагностики, но и позволило оценить степень тяжести патологического процесса. При этом усугубление нарушений ВПГ у больных НАСГ характеризовало более тяжелый вариант поражения печени с более выраженными клинико-биохимическими изменениями.

Также необходимо учитывать, что ежегодно появляются новые сведения о вариантах клинического течения НАСГ, уточняются многие звенья патогенеза, разрабатываются современные схемы терапии. Это является основой — проводить обследование ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по этапам — от простых методик, имеющихся в распоряжении практически любого лечебного учреждения в России, до более углубленных исследований поражений печени, доступных только крупным медицинским центрам для успешной борьбы с данным заболеванием.

### *Заключение*

Проблема диагностики НАСГ на сегодняшний день является актуальной в современной клинической гепатологии с учетом доказанности факта, что НАСГ в конечном счете может привести к развитию цирроза печени. При обследовании пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшем оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, установлено, что во многих случаях цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне несвоевременно диагностированного НАСГ. Верификация клинического диагноза НАСГ на основании только данных клинических и биохимических исследований не всегда возможна. Поэтому окончательное суждение об активности возможно после проведения пункционной биопсии печени, которая является безусловно высокоинформативным и специфичным, но инвазивным методом, имеющим ряд противопоказаний. В последние годы накоплено большое количество материалов, свидетельствующих о высокой информативности в диагностике хронических диффузных заболеваний печени доплерографических методик для оценки портального кровотока и внутripеченочной гемодинамики в целом. Данный вид ультразвукового исследования помогает разрешить вопросы, которые возникают в процессе верификации диагноза хронического неалкогольного стеатогепатита, позволяет дать оценку состояния портального кровотока. В связи с этим достаточно перспективными являются исследования, позволяющие оценить состояние внутripеченочной гемодинамики с учетом установленных критериев в условиях ранее перенесенного воздействия радиационного излучения. С учетом особенности патогенетических механизмов формирования НАСГ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС при проведении диспансерного наблюдения за данной когортой больных рекомендовано проводить скрининговое исследование для исключения заболевания печени.

### *Литература*

*Александрин С.С. и др.* Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. — СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2008. — 440 с.

*Бацков С.С.* Клинико-инструментальная диагностика неопухолевых заболеваний гепатобилиарной системы: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1996. — 443 с.

*Бацков С.С.* Ультразвуковой метод исследования в гепатологии и панкреатологии / С.С. Бацков. — СПб., 1998. — 167 с.

*Бацков С.С.* Введение в неинфекционную гепатологию. Ч. 1. — СПб.: «Крисмас+». 2004. — 192 с.

*Бацков С.С., Иноземцев С.А., Ткаченко Е.И.* Болезни желчного пузыря и поджелудочной железы (новое в диагностике и лечении) // СПб.: Стройлеспечать, 1996. — 96 с.

*Богомолов П. О., Павлова Т. В.* Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 31–39.

*Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2004. — № 3. — С. 20–27.

*Буеверов А.О., Маевская М.В.* Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 3. — С. 2–12.

*Возианова Ж.И., Голубовская О.А.* Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследования печени у больных с вирусным гепатитом С // Журнал Академії медичних наук України. — 2008. — Т. 14, № 3. — С. 484–495.

*Горбаков В.В., Хазанов А.И., Блохина Н.П., Маев И.В., Румянцев О.Н., Тордия Н.Л., Каршиева А.В.* Естественное течение сочетанных вирусных гепатитов В и С // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 209–214.

*Деденко И.К., Захарам М.П., Софиев Г.И. и др.* Содержание радионуклидов в кале лиц, работающих в зоне Чернобыльской АЭС в 1986–1990 гг. // Терапевт. арх. — 1992. — Т. 64, № 12. — С. 55–57.

*Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство». — 2006. — 456 с.

*Зубарев А.В., Шипов О.Ю., Сюткин В.Е., Иваников И.О.* Портальная гипертензия: диагностические возможности доплеровских ультразвуковых методик // Эхография. — 2001 — Т. 2, № 1. — С. 6–13.

*Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — 160 с.

*Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.* Гастроэнтерология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 704 с.

*Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О.* Неалкогольный стеатогепатит // Рус. мед. журнал. — 2000. — № 2. — С. 41–45.

*Ильин Л.А., Киселев М.Ф., Панфилов А.П.* Медико-дозиметрический регистр работников атомной промышленности России. Состояние и перспективы // Бюллетень Сибирской медицины: научно-практический журнал. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 38–45.

*Логинов А.С., Аруин Л.И., Шепелева С.Д., Ткачев В.Д.* Пункционная биопсия в диагностике хронических заболеваний печени // Терапевт. архив. — 1996. — Т. 68, № 2. — С. 5–7.

*Маюся К., Мизандари М., Мтварадзе А., Урушадзе О., Тодуа Ф.* Особенности артериальной гемодинамики внутренних органов при циррозе печени // Медицинская визуализация. — 2001, № 2. — С. 59–61.

*Матюшин Б.Н., Логинов А.С.* Активные формы кислорода: токсическое действие и методические подходы к лабораторному контролю при поражении печени // Клин. лабор. диагност. — 1996. — № 4 — С. 51.

*Митьков В.В., Митькова М.Д., Федотов В.А., Серебренников В.А., Черешнева Ю.Н., Кравченко Н.А.* Оценка портального кровотока при циррозе печени // Ультразвуковая диагностика. — 2000. — № 4. — С. 10–17.

*Михайлов М.К., Тухбатулин М.Г.* Эхография в диагностике цирроза печени // М.: МЕД пресс-информ. — 2003. — С. 68-73.

- Подымова С.Д.* Болезни печени / 4-е издание, перераб. — М.: Медицина, 2005. — 768 с.
- Степанов Ю. М., Филиппова А.Ю.* Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія : Укр. наук.-практ. журн. — 2004, N. 1. — С. 17–24.
- Фадеев Г. Д.* «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3 (13). — С. 9–17.
- Шипов О.Ю., Сюткин В.Е., Милёхин А.П., Грибунов Ю.П., Песков Д.Ю., Иваников И.О.* Значение ультразвукового исследования при определении стадии ХДЗП. Ультразвуковые, эндоскопические и гистологические корреляции // ВРАЧ. — 2006. — №7. — С. 35–37.
- Шупелькова Ю.О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю.О. Шупелькова // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 48–53.
- Яковенко Э.П.* Метаболические заболевания печени // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 31–39.
- Ярмоненко С. П.* Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Аналитический обзор экспертных материалов за 20 лет, прошедших после аварии. Специальное приложение к журналу «Медицинская радиология и радиационная безопасность». — 2006. — 18 с.
- Aube Ch., Oberti F., Korali N., Namour M-A., Loisel D., Tangy J-Y., Valsesia E., Pilette Ch., Rousselet M. Ch., Bedossa P., Rifflet H., Maiga M. Y., Penneau-Fontbonne D., Caron Ch., Cales P.* Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis // J. Hepatol. — 1999, N 30. — P. 472–478.
- Bayard M., Holt J., Boroughs E.* Nonalcoholic fatty liver disease // Am. Fam. Physician-2006. Jun. 1. — Vol. 73, N 11. — P. 1961–1969.
- Bellentani S., Tinbelli C.* Epidemiology and risk factors for fatty liver. In: Leuschner U., James O.F.W., Danczygier H. (eds). Steatohepatitis (NASH and ASH). — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. — 2001. — P. 3–10.
- Bolondi L., Li Bassi S., Gaiani S., Zironi G., Benzi G., Santi V., Barbara L.* Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic vein // Radiology. — 1991, N 178. — P. 513–516.
- Bolognesi M., Sacerdoti D., Bombonato G., Chalesura-Corona M., Merkel C., Gatta A.* Arterioportal fistulas in patients with liver cirrhosis: usefulness of color Doppler US for screening // Radiology. — 2000. — Vol. 216. — P. 738–743.
- Bolognesi M., Sacerdoti D., Mescoli C., Bombonato G., Cillo U., Merenda R., Giacomelli L., Merkel C., Rugge M., Gatta A.* Different hemodynamic patterns of alcoholic and viral endstage cirrhosis: analysis of explanted liver weight, degree of fibrosis and splanchnic Doppler parameters // Scand. J. Gastroenterol. — 2007 Feb. — Vol. 42, N 2. — P. 256–62.
- Bruguera M., Borda J.M., Mass P., Rodes J.* A comparison of the accuracy of peritoneoscopy and liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis. Gut. — 1974. — Vol. 15. — P. 799–800.
- Brunt E.M.* Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. — 2005. — Vol. 33, N 2. — P. 68–71.
- Bugianesi E., Vanni E., Marchesini G.* NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes // Curr. Diab. Rep. — 2007 Jun. — Vol. 7, N 3. — P. 175–80.
- Chawla Y., Dilawari J. B., Katariya S.* Gallbladder varices in portal vein thrombosis. AJR // Am. J. Roentgenol. — 1994. Mar. — Vol. 162, N 3. — P. 643–645.
- Chen C.J., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Lu S.N., Huang G.T., Iloeje U.H.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // REVEAL-HBV Study Group. JAMA. — 2006 Jan. 4. — Vol. 295, N 1. — P. 65–73.
- Cholongitas E., Senzolo M., Standish R. et al.* A systematic review of the quality of liver biopsy specimens // Am. J. Clin. Pathol. — 2006. — Vol. 125. — P. 710–721.
- Danczygier H.* Nonalcoholic steatohepatitis // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2001 Aug. 17. — Vol. 126, N 33. — P. 930.
- Desmet V.J., Roskams T.* Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40. — P. 860–867.



Dodd G. D. 3th, Memel D. S., Baron R. L., Eichner L., Santiguida L. A. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: does sonographic detection of intrathrombus flow allow differentiation of benign and malignant thrombus? // *Am. J. Roentgenol.* — 1995. — Vol. 165, N 3. — P. 573–577.

Domland M., Gebel M., Gasselitz M., Blesk J., Manns M. P. Comparison of portal venous flow in cirrhotic patients with and without paraumbilical vein patency using duplex-sonography // *Ultraschall Med.* — 2000 Aug. — Vol. 21, N 4. — P. 165–169.

Duvnjak M., Lerotic I., Barsic N., Tomasic V., Virovic Jukić L., Velagic V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2007 Sep. 14. — Vol. 13, N 34. — P. 4539–50.

Erden A., Ozcan H., Aytac S., Sanlidilek U., Cumhuri T. Intrarenal varices in portal hypertension: demonstration by color Doppler imaging // *Abdom. imaging.* — 1996. — Vol. 21, N 6. — P. 549–550.

Friedman S.L. Liver fibrosis — from bench to bedside // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 38 (Suppl. 1). — P. 38–53.

Iwao T., Toyonaga A., Oho K., Sakai T., Tayama C., Masumoto H., Sato M., Nakahara K., Tanikawa K. Postprandial splanchnic hemodynamic response in patients with cirrhosis of the liver: evaluation with «triple-vessel» duplex US // *Radiology.* — 1996 Dec. — Vol. 201, N 3. — P. 711–715.

James O.F.W., Dancygier H. (eds.). Steatohepatitis (NASH and ASH). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. — 2001. — P.3-10.

Kanemasa K., Sumida Y. Role of liver biopsy in the diagnosis of NASH // *Nippon. Rinsho.* — 2006 Jun. — Vol. 64, N 6. — P. 1119–1144.

Kawanaka H., Kinjo N., Aneqawa G., Yoshida D., Migoh S., Konishi K., Ohta M., Yamaguchi S., Tomikawa M., Hashizume M., Maehara Y. Abnormality of the hepatic vein waveforms in cirrhotic patients with portal hypertension and its prognostic implications // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008 Jul. — Vol. 23(7 Pt 2). — P. 129–136.

Kishimoto R., Chen M., Ogawa H., Wakabayashi M.N., Kogutt M.S. Esophageal varices: evaluation with transabdominal US // *Radiology.* — 1998. — Vol. 206. — P. 647–650.

Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N., Kiernan T.W., Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* — 1981. — Vol. 1. — P. 431–436.

Koda M., Murawaki Y., Kawasaki H., Ikawa S. Portal blood velocity and portal blood flow in patients with chronic viral hepatitis: relation to histological liver fibrosis // *Hepatogastroenterology.* — 1996 Jan. — Vol. 43, N 7. — P. 199–202.

Kruskal J.B., Newman P.A., Sammons L.G., Kane R.A. Optimizing Doppler and color flow US: application to hepatic sonography // *Radiographics.* — 2004 May–Jun. — Vol. 24, N 3. — P. 657–675.

Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* — 1980. — Vol. 55. — P. 434–442.

Middleton W.D., Teefey S.A., Darcy M.D. Doppler evaluation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts // *Ultrasound Q.* — 2003 Jun. — Vol. 19, N 2. — P. 56–70.

Montalto G., Soresi M., Carroccio A., Bascone F., Tripi S., Aragona F., Di Gaetano G., Notarbartolo A. Percutaneous liver biopsy: a safe outpatient procedure? // *Digestion.* — 2001. — Vol. 63, N 1. — P. 55–60.

Paradis V., Perlemuter G., Bonvoust F., Dargere D., Parfait B., Vidaud M., Conti M., Huet S., Ba N., Buffet C., Bedossa P. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. // *Hepatology.* — 2001 Oct. — Vol. 34(4 Pt 1). — P. 738–44.

Piscaglia F., Gaiani S., Zironi G., Gramantieri L., Casali A., Siringo S., Serra C., Bolondi L. Intra- and extrahepatic arterial resistances in chronic hepatitis and liver cirrhosis // *Ultrasound. Med. Biol.* — 1997. — Vol. 23, N 5. — P. 675–682.

Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups // *Lancet.* — 1997 Mar. 22. — Vol. 349, N 9055. — P. 825–32.



Ramalho R.M., Cortez-Pinto H., Castro R.E., Soló S., Costa A., Moura M.C., Camilo M.E., Rodrigues C.M. Apoptosis and Bcl-2 expression in the livers of patients with steatohepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006 Jan. — Vol. 18, N 1. — P. 21–30.

Raszeja-Wyszomirska J., Lawniczak M., Marlicz W., Miezyńska-Kurtycz J., Milkiewicz P. Non-alcoholic fatty liver disease-new view // Pol. Merkur. Lekarski. — 2008 Jun. — Vol. 24, N 144. — P. 568–71.

Regev A., Berho M., Jeffers L.J., Milikowski C., Molina E.G., Pyrsopoulos N.T., Feng Z.Z., Reddy K.R., Schiff E.R. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // Am. J. Gastroenterol. — 2002 Oct. — Vol. 97, N 10. — P. 2614–8.

Salgado Jr., Santos W., Sankarankutty J.S., Castro A.K., Silva, O.D. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity // Acta Cir. Bras. — 2006. — Vol. 21. — P. 72–78.

Sanyal A.J. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002 Dec. — Vol. 17. — Suppl. 3. — P. 385–393.

Sheth S.G., Gordon F.D., Chopra S. Nonalcoholic Steatohepatitis // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 137–145.

Tchelepi H., Ralls P.W., Radin R., Grant E. Sonography of diffuse liver disease // J. Ultrasound Med. 2002 Sep. — Vol. 21, N 9. — P. 1023–1055.

Zoli M., Marchesini G., Gordiani M. R., Pisi P. Echo Doppler measurement of splanchnic blood flow in control and in cirrhotic patients // J. Clin. Ultrasound. — 1986, N 14. — P. 429–435.

#### **2.5.4. Диагностика и лечение заболеваний кишечника у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС**

Радиационная гибель целостного организма млекопитающих обусловлена опустошением популяций делящихся клеток и тканей, так называемых критических органов, необходимых для жизнедеятельности. Такими органами являются кроветворные и пищеварительные. В кроветворных органах (костный мозг, селезенка) и тонком кишечнике есть активно делящиеся клетки, являющиеся родоначальниками (стволовыми) для всех функционирующих клеток крови и клеток тонкого кишечника, ответственных за всасывание питательных веществ. Отдаленная радиационная патология пищеварительного тракта может развиваться в результате воздействия внешних источников радиации и инкорпорации радионуклидов, для которых желудочно-кишечный тракт является одним из важнейших путей поступления и экскреции из организма. Для слаборастворимых радионуклидов желудочно-кишечный тракт является барьером, препятствующим их поступлению в кровь и внутренние органы. Однако это не исключает радиационного воздействия таких радионуклидов на кишечный эпителий и прилежащие ткани в процессе транзита их по пищеварительному тракту (Москалев Ю.И. 1991).

Поверхностные эпителиоциты относительно радиорезистентны, в то время как быстроделяющиеся эпителиальные клетки, замещающие поверхностные эпителиоциты, радиочувствительны. Тонкая кишка радиочувствительнее толстой кишки. Клетки крипт при облучении в дозе 7,5 Гр восстанавливаются быстро, несмотря на значительное их повреждение. При высоких дозах большинство отдаленных эффектов в кишечнике обусловлено склерозом сосудов. Неполноценная реэпителизация и повреждение сосудов обуславливают атрофию слизистой оболочки, изъязвление, инфаркты, некрозы, образование фистул, стеноза или окклюзии (Graham D.Y., et al., 1989).

По степени радиочувствительности отделы желудочно-кишечного тракта располагаются в следующем (возрастающем) порядке: прямая и толстая кишка, желудок, пищевод, тонкая кишка. Тонкая кишка — наиболее радиочувствительный отдел желудочно-кишечного тракта. При дозе 45 Гр осложнения составляют 1–5%, при дозах 50–60 Гр — до 60%. При дозе 30 Гр наступает атрофия слизистой оболочки, нарушается абсорбция витамина В<sub>12</sub>. К поздним осложнениям относятся стеноз, нарушение всасывания, диарея, в тяжелых случаях — свищи (Москалев Ю.И., 1991). При изучении патогенеза этих нарушений обнаружены снижение всасывания в кишечнике, отчетливое утолщение подслизистого слоя и артериальной стенки, укорочение и уменьшение числа микроворсинок в слизистой оболочке (Москалев Ю.И., 1991). У пациентов может нарушаться двигательная активность тонкой кишки и уменьшаться интенсивность деятельности мигрирующих моторных комплексов. В тяжелых случаях может развиваться синдром псевдообструкции кишки. Во время ирригоскопии при этом могут выявляться следующие изменения: уменьшение или отсутствие гаустраций, сглаживание поверхности слизистой оболочки, сужение просвета кишки, изъязвление и образование свищей в пораженных сегментах кишки. Эндоскопическая картина обычно характеризуется различными сочетаниями изъязвления, воспалительных изменений, атрофии слизистой оболочки, сужения просвета кишки и телеангиоэктазий. При морфологическом исследовании слизистой толстой кишки поверхностные изменения носят неспецифический характер.

Отличительная особенность Чернобыльской катастрофы по сравнению с ранее имевшими место случаями переоблучения людей состоит в том, что огромные контингенты населения, включая его критические группы и потомков облученных родителей, вынуждены постоянно находиться в надфоновых радиационных полях. Эти поля формируются не только за счет внешней гамма-компоненты, но, что особенно важно, и радионуклидов, попадающих в организм ингаляционным путем и с пищей, инкорпорирующихся в органах и тканях. Особенности стохастических и нестохастических отдаленных последствий такого рода радиационного воздействия в настоящее время изучены недостаточно.

В октябре 1989 г. правительство СССР официально обратилось к МАГАТЭ с просьбой провести международную экспертизу разработанной в СССР концепции безопасного проживания населения на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и оценку эффективности мероприятий по охране здоровья населения, проводимых в этих районах. Так возник Международный чернобыльский проект, в котором приняли участие более 200 ученых-экспертов из различных международных организаций и различных стран мира. Из доклада следует, что дозы, фактически полученные вследствие перорального поступления загрязненных пищевых продуктов, оказались значительно ниже предписанных дозовых уровней вмешательства — как правило, в 2–4 раза.

Изученные официальные данные не содержали информации о каком-либо заметном росте заболеваемости лейкемией или раком. Чернобыльская авария повлекла за собой значительные отрицательные психологические последствия, выражающиеся в повышенном чувстве тревоги и возникновении стресса из-за постоянного ощущения весьма сильной неопределенности, что наблюдалось и за пределами соответствующих загрязненных районов, они усугублялись социально-экономическими политическими переменами, происходящими в СССР (Международный..., 1991 г.).

Функциональные заболевания кишечника составляют часть большой группы заболеваний, относящихся к функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, и включают такие клинические состояния, как синдром раздраженного кишечника, функциональный метеоризм, функциональный запор, функциональную диарею и неспецифические функциональные расстройства кишечника. Они диагностируются исключительно по характерным симптомам. За диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника (Римские критерии III) мы принимали рецидивирующую боль или дискомфорт в животе в течение 3 дней в месяц за последние 3 мес, связанные с двумя или более из нижеследующих признаков:

- улучшение после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы стула.

Дополнительными симптомами являлись:

- патологическая частота стула (< 3 раз в неделю или > 3 раз в день);
- патологическая форма стула (комковатый/твердый стул или жидкий/водянистый стул);
- натуживание при дефекации;
- императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

Во всем мире приблизительно 10–20% взрослого населения имеют соответствующие симптомы СРК (Agreus I., et al., 1995, Drossman D.A. et al., 1993, Talley N.J., et al., 1991). Средний возраст пациентов составил 24–41 год. Среди лиц пожилого возраста (65–93 года) распространенность СРК составляет 10,9% по сравнению с 17% у лиц 30–64 лет.

В 2009–2010 гг. нами обследовано 75 больных на предмет выявления патологических изменений толстой кишки. Всем обследуемым проводилось биохимическое исследование крови: электролиты, протеинограмма, общий и ионизированный кальций, сывороточное железо. А также иммунологические исследования и фиброколоноскопия.

Среди обследованных ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии данным критериям постановки диагноза соответствовали 28 больных (37,3%). В основном больные предъявляли жалобы на запоры — 26,6%, чередование поносов и запоров — 8,0%, водянистый (4,0%), кашицеобразный стул (13,3%), вздутие живота, урчание (24%), чувство неполного опорожнения кишечника (6,6%). При сравнении с группой контроля существенных различий между группами не выявлено (25, 9, 5, 10, 24, 6% соответственно).

Согласно современным представлениям, синдром раздраженного кишечника является биопсихосоциальным расстройством, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: психосоциального воздействия и сенсорно-моторной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника. Стресс, определяемый как триггерное звено развития психосоматических заболеваний, представляет собой не совокупность средовых воздействий, а внутреннее состояние организма, при котором осложняется осуществление его интегративных функций.

У всех обследованных нами пациентов с кишечной диспепсией в той или иной степени присутствовали жалобы на изменения психоэмоционального фона: тревож-

ность, сниженный фон настроения, раздражительность, слабость, немотивированная агрессия, ипохондрические высказывания. Третьим фактором формирования синдрома раздраженного кишечника, привлекающим в настоящее время внимание исследователей, являются стойкие нейроиммунные повреждения, которые развиваются после инфекционных заболеваний кишечника и рассматриваются как возможная причина формирования сенсорно-моторной дисфункции.

В кишечнике человека находится свыше 500 различных видов микробов, общее количество которых достигает  $10^{14}$ , что на порядок выше общей численности клеточного состава человеческого организма. Количество микроорганизмов увеличивается в дистальном направлении, и в толстой кишке в 1 г кала содержится  $10^{11}$  бактерий, что составляет 30% сухого остатка кишечного содержимого. Площадь внутренней поверхности кишечника составляет около 200 м<sup>2</sup>. Она надежно защищена от проникновения пищевых антигенов, микробов и вирусов. Важную роль в организации этой защиты играет иммунная система организма. Около 85% лимфатической ткани человека сосредоточено в стенке кишечника, где продуцируется секреторный IgA. Кишечные антигены и токсины кишечных микробов значительно увеличивают секрецию IgA в просвет кишки (Парфенов А.И., 2007).

Кишечные палочки, энтерококки, бифидобактерии и ацидофильные палочки обладают выраженными антагонистическими свойствами. В условиях нормально функционирующего кишечника они способны подавлять рост не свойственных нормальной микрофлоре микроорганизмов. Поэтому безмикробные животные и, возможно, больные с выраженным дисбактериозом более чувствительны к инфекциям (Graham D.Y. et al., 1989).

При бактериальном обсеменении тонкой кишки происходит преждевременная деконъюгация первичных желчных кислот. Образующиеся при этом вторичные желчные кислоты и их соли вызывают диарею и в большом количестве теряются с калом. Бактериальные токсины, протеазы, другие метаболиты, например фенолы, биогенные амины, бактерии могут связывать витамин B<sub>12</sub> (Farthing M.J.G., 1993).

При исследовании кишечного микробиоциноза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выявлялось: снижение титра бифидо- и лактобактерий, увеличение лактозонегативных эшерихий более 10% от общего числа кишечной палочки, у 2 пациентов выявлен протейный дисбактериоз, у 1 грибковое поражение кишечника. У пациентов контрольной группы не выявлено протейного и грибкового дисбиоза. Остальные показатели существенно не отличались.

При исследовании секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови выявлено повышение его уровня у 12 (16%) человек исследуемой группы, что превышало уровень в контрольной группе.

Для оценки состояния толстой кишки всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование с морфологической оценкой биоптатов. У 17 человек выявлена дивертикулярная болезнь. Дивертикулы в подавляющем большинстве отмечены в сигмовидном отделе толстой кишки. У 10 человек дивертикулы выявлены впервые и у 8 имели бессимптомное течение. Эти результаты не отличались от группы контроля. Признаки воспаления слизистой толстой кишки выявлены у 38 ликвидаторов (50, 6%). Воспаление носило катаральный характер и преимущественно локализовалось в ректосигмоидном отделе.

Пациентам с диареей выполнялось гистологическое исследование нескольких биоптатов (5–6) восходящего отдела толстой кишки, несмотря на отсутствие видимых изменений слизистой. У 1 пациента была выявлена лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки ободочной кишки, уплощение площади поверхности эпителиальных клеток. Данные изменения позволили поставить диагноз лимфоцитарного колита и провести терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты с положительным эффектом.

У всех пациентов с диареей были выявлены более выраженные изменения кишечной микрофлоры. Именно в этой группе больных диагностирован протейный и кандидозный дисбиоз. Также именно у пациентов этой группы чаще встречался атопический дерматит, псориаз, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный панкреатит. Снижения уровня витамина В<sub>12</sub> в крови ни у кого из обследованных пациентов не обнаружено. У 1 пациента выявлены эрозивно-язвенные поражения слизистой толстой кишки. У 6 человек (8%) выявлены полипы ректосигмоидного отдела толстой кишки. У 1 человека диагностирована аденокарцинома прямой кишки.

Атрофические изменения сигмовидной и прямой кишки обнаружены у 20 человек (26,6%), что превышало группу контроля (16%). При гистологическом исследовании слизистой ректосигмоидного отдела у ликвидаторов определялись признаки воспаления (отек, лимфо-плазмоцитарная инфильтрация) и фиброз. В контрольной группе фиброз не выявлен ни у одного пациента.

Всем пациентам проводилась медикаментозная коррекция. При запорах назначали дюфалак ежедневно по 20–25 мл в течение 1 мес, а при явлениях дисбиоза — альфа-нормикс 200 мг по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней. При болевом абдоминальном синдроме назначали спазмолитик дюспаталин в течение 4 недель. Препараты назначали в стандартных дозах. Отмечалась их хорошая переносимость. На фоне терапии болевой, диспептический синдромы значительно уменьшились у большинства обследуемых.

Таким образом, приведенные данные позволяют говорить о некоторых особенностях патологии кишечника у ликвидаторов Чернобыльской аварии. К ним относятся:

- более выраженные воспалительные изменения слизистой толстой кишки при незначительной клинической симптоматике;
- более частое выявление синдрома избыточного бактериального роста;
- более выраженные явления фиброза, атрофии в слизистой ректосигмоидного отдела толстой кишки.

## Литература

*Международный Чернобыльский проект. Оценка радиологических последствий и защитных мер. Доклад международного консультативного комитета. М., 1991 г.*

*Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. — 464 с.*

*Парфенов А.И. Кишечный дисбактериоз. Гастроэнтерология, проктология. — 2007. — № 06. — С. 28.*

*Чахава О.В., Горская Е.М., Рубан С.З. Микробиологические и иммунологические основы гнотобиологии. — М.: Медицина, 1982. — 160 с.*

*Agreus I., Svardsudd K., Nyreu O., Tibblin G.* Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the population: overlap and lack of stability over time // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 109. — P. 671–680.

*Drossman D.A., Andruzzi E., Temple R. et al.* US householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography and health impact // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38 — P. 1569–1580.

*Farthing M.J.G.* Bacterial Overgrowth of the Small Intestine // *Gastroenterology*. — Misiewicz G. (ed.) // New York, 1993. — 45 p.

*Graham D.Y., Adam E., Klein P.D., Evans D.I. et al.* Epidemiology of *Campylobacter pylori* infection // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1989. — N 13. — P. 84B–89B.

*Talley N.J., Zinsmeister A.R., Van Dyke C. et al.* Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. — 1991. — Vol. 101. — P. 927–934

### **2.5.5 Липоматоз поджелудочной железы как дигестивный маркер метаболического синдрома у ликвидаторов аварии на ЧАЭС**

В последние десятилетия в мире отмечен неуклонный рост частоты заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), которые поражают ежегодно в среднем 1 человека из 10 000 населения планеты (Хазанов А.И., 1997). Среди различных заболеваний ПЖ одно из ведущих мест занимает липоматоз поджелудочной железы (ЛПЖ), который разделяют на первичный, преимущественно ассоциированный с метаболическим синдромом (МС), и вторичный, являющийся исходом хронического рецидивирующего панкреатита (Бацков С.С., 1998). Проблема ЛПЖ на сегодняшний день остается нерешенной, не разработаны критерии диагностики и тактика лечения.

ЛПЖ — дистрофически-дисметаболическое заболевание поджелудочной железы, сопровождающееся постепенным формированием нарушения функции органа. ЛПЖ представляет собой диффузный процесс развития жировой ткани во всех отделах поджелудочной железы, обычно сочетающийся с вялотекущим воспалением органа. Причины перераспределения жировой ткани во внутренние органы, в том числе и поджелудочную железу, можно представить следующим образом. Жировая ткань имеет ограниченные возможности максимального увеличения своей массы, что обусловлено генетическими причинами. Когда объем жировой ткани достигает своего предела и в ней не могут более накапливаться липиды, происходит их эктопия в органы, не приспособленные для данной функции, — в печень, поджелудочную железу, мышцы. Но возможно, в данном случае значительную роль играет нарушение секреции жировой тканью гормонов (адипокинов). ЛПЖ, как правило, развивается при наличии ожирения и часто протекает на фоне уже имеющегося метаболического синдрома. Наиболее неблагоприятной формой ожирения является абдоминальный тип, так как висцеральный пул жировой ткани обладает рядом агрессивных факторов. Это связано с особенностями эндокринной и паракринной функций жировой ткани, а также выработкой адипокинов, в частности гормона лептина. Показано, что висцеральная жировая ткань в большей степени ассоциирована с инсулинорезистентностью. В условиях инсулинорезистентности глюкоза перестает быть основным источником энергии. Это ведет к активации липолиза и образованию большого количества свободных жирных кислот, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях.



Целью нашего исследования было изучение ЛПЖ как дигестивного маркера метаболического синдрома у больных — ликвидаторов аварии на ЧАЭС. В период с января 2010 по декабрь 2010 г. обследовали 80 больных (1-я группа) — мужчин со средним возрастом ( $61,2 \pm 0,94$ ) года, проходивших лечение во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России по поводу ЛПЖ. В анамнезе у обследованных пациентов атак острого панкреатита не отмечали. 2-ю (контрольную) группу составили 104 пациента (все мужчины) — спасатели поисково-спасательных формирований МЧС России, практически здоровые люди в возрасте от 21 до 43 лет, средний возраст ( $34,3 \pm 5,3$ ) года.

При сборе анамнеза у пациентов учитывали такие неблагоприятные факторы труда, как наличие контакта с вредными и радиоактивными веществами, пребывание в областях, подвергшихся радиационному загрязнению, участие в работах по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, кроме того, оценивали полученную дозу радиационного излучения, год и общее количество дней пребывания на ЧАЭС. Всем пациентам выполняли стандартные клинико-лабораторные исследования, сонографию и компьютерную томографию ПЖ, определение уровня лептина.

У всех пациентов диагноз ЛПЖ верифицировали по совокупности клинических данных в сочетании с лабораторными и инструментальными (ультразвуковое исследование, компьютерная томография) методами исследования. При этом использовали основные этапы лабораторно-инструментальной диагностики ЛПЖ (табл. 2.64).

**Клинические проявления ЛПЖ.** Болевой синдром выявлен у 33,75% больных, при этом боли типа А были у 13,75%, а типа В — у 20%. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ выявлена в 100% случаев, в том числе в сочетании с инкреторной недостаточностью органа — в 46,25% случаев. Таким образом, ЛПЖ имеет преимущественно олигосиндромный вариант клинического течения. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ клинически характеризовалась вздутием живота, кашицеобразным стулом от 3 до 6 раз в сутки, реже — полифекалией, а лабораторно главным образом выраженной стеатореей (46,25%) и в меньшей степени — амило- (38,75%) и креатореей (42,5%). Гипергликемия натощак отмечена у 50% больных, нарушение толерантности к глюкозе — у 36,25%, сахарный диабет 2-го типа — у 10% больных. Повышение в крови панкреатических ферментов отмечено у 12,5% больных (активности амилазы — 6,25%, липазы — 11,25%).

При оценке трофологического статуса основное значение придавали определению индекса массы тела (ИМТ), который устанавливался по формуле Брока: масса тела (кг)/рост ( $m^2$ ), окружности живота (см). Абдоминальное ожирение выявлено у 87,5% больных, а метаболический синдром у 80% обследованных.

Нарушение обмена липидов по типу гиперхолестеринемии, триглицеридемии, дислипидемии отмечено у 20, 46,25 и 32,5% больных соответственно, а коэффициент атерогенности в группе составил  $4,7 \pm 0,3$ .

Исследование уровня лептина крови выполнено 63 больным (78,7%). Повышение его уровня выявлено у 40 больных (63,4%). Уровень лептина в среднем по группе составил ( $12,66 \pm 1,39$ ) нг/мл.

Сонографическое исследование на сегодняшний день является наиболее доступным методом исследования ПЖ. Для ЛПЖ были характерны средняя крупноузловая



## Этапы диагностики ЛПЖ

Метод исследования	Методика исследования
<b>I. Первичная неспецифическая диагностика</b>	
Общеклинические лабораторные и инструментальные исследования	а) клинический анализ крови с тромбоцитами; б) общий анализ мочи; в) копрограмма
Биохимические исследования	а) показатели углеводного обмена (глюкоза, гликозилированный гемоглобин); б) показатели липидного обмена — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА); в) показатели белкового обмена (общий белок, альбумин); г) показатели функции печени аланинтрансаминаза (АЛТ), аспартаттрансаминаза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), $\gamma$ -глутамилтрансфераза (ГГТП); д) показатели функции поджелудочной железы — липаза, амилаза, глюкозотолерантный тест, альфа-1-антитрипсин, ревматоидный фактор (РФ); е) определение уровня лептина
Иммунохимические исследования	а) С-пептид, антинуклеарные антитела (АНА), антимитохондриальные антитела (АМА); б) иммунореактивный инсулин (ИРИ)
Эхография ПЖ	2D-эхография
<b>II. Исключение вирусных поражений (специфическая диагностика)</b>	
Серодиагностика инфекций	а) гепатит В: HBsAg; HBCorAb; б) гепатит С: Anti-HCV
<b>III. Дополнительные методы исследования</b>	
Эндоскопическое	Эзофагогастродуоденоскопия
Ультразвуковое	Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и ветвей брюшного отдела аорты
Рентгенологическое	Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства

неровность контуров, увеличение размеров ПЖ сегментарно или тотально, резкое повышение экзогенности, однородная экоструктура органа, часто выявляли псевдогипертрофию ПЖ. Кроме того, как показали результаты наших исследований, при ЛПЖ имела место высокая корреляционная связь между наличием неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) и ЛПЖ ( $r = 0,84$ ;  $P < 0,05$ ). Помимо этого, при ЛПЖ были выявлены гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) — 70 и 52,5% соответственно. Таким образом, ЛПЖ ассоциирован как с НЖБП в вариантах жирового гепатоза и неалкогольного

стеатогепатита, так и с ожирением, ГЭРБ и НЭРБ. У 62,3% обследованных выявлен холестероз желчного пузыря.

При проведении компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости отмечалось снижение денситометрических показателей ткани ПЖ (около 40 ед. по Хаунсфилду), а также наличие характерных жировых прослоек в структуре органа. При лечении ЛПЖ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС применяли комплексный подход, включающий медикаментозные и немедикаментозные методы лечения.

В обязательном порядке все пациенты получали лечебное питание. Назначалась механически и химически щадящая диета, с исключением продуктов, вызывающих вздутие кишечника, содержащих грубую клетчатку, богатых экстрактивными веществами, стимулирующих пищеварительную секрецию. В стационаре назначали диету № 5, содержащую 85 г белка, 62 г жира, 300 г углеводов, энергоценность рациона — 2100 ккал/сут. При выявлении нарушений углеводного обмена, сочетающегося с избыточной массой тела или ожирением, назначали лечебную диету № 9а, с ограничением продуктов, богатых простыми углеводами (сахар, кондитерские изделия, белый хлеб, картофель, сладкие сорта фруктов). Состав рациона: белки — 84 г, жиры — 76 г, углеводы — 160 г, энергоценность — 1700 ккал/сут.

Из медикаментозных методов лечения важное место в лечении занимали полиферментные препараты, применяемые для уменьшения проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ. При наличии болевого синдрома использовали спазмолитики (мебеверин). При наличии нарушений углеводного обмена препаратом выбора для коррекции инсулинорезистентности служил метформин. Не оказывая воздействия на выработку инсулина, он обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови, повышает чувствительность тканей к инсулину, способствует поступлению глюкозы в клетки.

Таким образом, по результатам исследований установлено, что наиболее доступными методами современной диагностики ЛПЖ являются лучевые и лабораторные методы для оценки экзокринной и эндокринной функций ПЖ, а также оценки морфологических изменений в ней. ЛПЖ характеризуется в большинстве случаев нарушением внешнесекреторной и внутрисекреторной функций органа, сочетается с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом. В качестве лечебных мероприятий наиболее целесообразны диетотерапия, ферментные препараты, спазмолитики, а при нарушениях углеводного обмена — применение метформина.

Следовательно, ЛПЖ в сочетании с НЖБП, ГЭРБ, НЭРБ и холестерозом желчного пузыря, является дигестивным проявлением МС, что необходимо учитывать при проведении прогностических и дифференциально-диагностических мероприятий, а также выработки тактики лечения таких пациентов.

## Литература

- Аметов А.С.* Влияние лептина на регуляцию массы тела / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // *Consilium Medicum*. — 2001. — № 2. — С. 126.
- Бацков С.С., Гордиенко А.В.* Клиническая гепатология и панкреатология. — СПб., 1998. — 296 с.
- Ивашкин В.Т.* Литпооксичность и метаболические нарушения при ожирении / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // *Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2010. — № 1. — С. 4–13.

*Шифрин О.С.* Особенности лечебной тактики у больных хроническим панкреатитом среднетяжелого течения различной этиологии. Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 215 с.

*Bloomgarden Z.T.* Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease / *Diabetes Care* / 2005. — Vol. 28, N 6. — P. 1518–1523.

## 2.6. ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

### 2.6.1. Заболевания щитовидной железы у ликвидаторов в отдаленный период

За годы, прошедшие с момента Чернобыльской аварии, наблюдается повышение уровня эндокринных заболеваний у участников ликвидации ее последствий (Иванов В.К. и др., 1999). По данным Государственного медико-дозиметрического регистра (ГМДР), в 1993 г. показатели заболеваемости у этой категории на 100 000 человек были в 18,4 раза выше, чем у остального населения России, и составляли 5170, 6120 и 6075 случаев при официально зарегистрированных дозах внешнего облучения менее 5, от 5 до 20 сГр соответственно. Хотя в существенной мере эти показатели могут быть связаны с улучшением диагностики (диспансеризация, использование УЗИ), однако можно говорить и об истинном увеличении частоты встречаемости эндокринной патологии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

В структуре эндокринных заболеваний у ликвидаторов, по данным Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН, полученным через 6–7 лет после аварии (табл. 2.65), преобладают изменения щитовидной железы, главным образом диффузный<sup>1</sup> и узловой эутиреоидный зоб. Частота других эндокринных заболеваний у ликвидаторов существенно не отличается от популяционной. Нарушения половой функции, нередкие у ликвидаторов, обусловлены не только эндокринными расстройствами и составляют самостоятельную проблему.

Преобладающими изменениями щитовидной железы остаются и в более поздние послеварийные сроки. По нашим данным, полученным через 8–10 лет после аварии, диффузное увеличение железы до II степени с эутиреозом обнаружено у 11,6% ликвидаторов, III степени — 1,6%; узловой (многоузловой) эутиреоидный зоб — у 14,7%; субклинический гипотиреоз отмечен в 12,5% случаев, антитела к тиреоглобулину — у 8,5% обследованных.

А.Е.Океанов и соавт. (1994, 1995) также отметили достоверную тенденцию в увеличении заболеваний щитовидной железы среди ликвидаторов Белоруссии в 1993 г. Эта тенденция продолжалась и в последующие годы — 1995, 2000, 2005 и 2006 (табл. 2.66).

Настораживают и материалы последних лет по злокачественным новообразованиям щитовидной железы у лиц, подвергшихся воздействию неблагоприятных факторов Чернобыльской аварии, в особенности данные ГМДР, согласно которым у ликвидаторов, работавших в 30-километровой зоне ЧАЭС в апреле–июне<sup>2</sup> 1986 г.,

---

<sup>1</sup> Диффузный зоб I и II степени по классификации О.В. Николаева или Ia — IIb степени по классификации ВОЗ при сохранении нормальной консистенции железы и отсутствии нарушений функций может рассматриваться как физиологическое увеличение.

<sup>2</sup> Период, наиболее опасный для воздействия изотопов йода; в июле эта опасность заметно уменьшилась, а с августа 1986 г. и позднее практически исчезла вследствие естественного распада изотопов.

Таблица 2.65

## Структура и частота (%) эндокринной патологии у ликвидаторов

Выявленная патология	Группа обследованных		
	ликвидаторы 1986 г. (56%)	ликвидаторы 1987–1989 гг. (44%)	ликвидаторы (100%)
1. Болезни щитовидной железы, из них:			
а) диффузное увеличение до II степени, эутиреоз	30 15,9	24 15,9	27 15,9
б) диффузный зоб III степени, эутиреоз	2,2	2,5	2,4
в) узловой (многоузловой) зоб	5,1	3,3	4,3
г) диффузный токсический зоб	0,8	0,7	0,8
д) аутоиммунный тиреоидит	5,4	2,5	3
е) гипотиреоз	2,2	1,1	1,7
2. Сахарный диабет:			
I тип	0,5	0,3	0,5
II тип	1,6	1,4	1,5
3. Гипоталамический синдром	2,5	2,2	2,4
4. Аденома гипофиза, гормонально-неактивная	0,5	0,36	0,47
5. Нарушение половой функции	22	15	19
6. Ожирение	8	6,5	7,3
7. Без эндокринной патологии	65	72	68

Таблица 2.66

## Сравнительный анализ первичной заболеваемости на 100 000 человек участников ЛПА на ЧАЭС в Белоруссии в 1995, 2000, 2005, 2006 гг. (Сосновская Е.Я., 2007)

Класс заболевания	Годы			
	1995	2000	2005	2006*
Злокачественные новообразования щитовидной железы	9,7	21,0	19,9	16,8
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	3704,6	4069,3	4726,7	4051,9
Болезни щитовидной железы	2718,1	2818,4	2675,9	2189,9
Приобретенный гипотиреоз	44,4	28,3	101,1	71,1
Нетоксический узловой зоб	387,6	993,5	1119,4	910,5
Тиреоидит	241,4	329,5	353,2	286,9
Аутоиммунный тиреоидит	150,1	260,0	284,8	228,4
Сахарный диабет	917,1	378,4	754,8	756,8

Примечание. \* Предварительные данные.

заболеваемость раком щитовидной железы превышает спонтанный уровень более чем в 5 раз (Цыб А.Ф., 1998).

Изложенное позволяет нам в дальнейшем остановиться на рассмотрении функциональных нарушений и заболеваний щитовидной железы у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

### **2.6.2. Современные лабораторные технологии в диагностике патологии щитовидной железы и онкопревенции у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС**

Уже 25 лет продолжаются интенсивные научные исследования, направленные на изучение медико-биологических последствий ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. После аварии на ЧАЭС одним из ключевых аспектов медицинской реабилитации пострадавшего населения явились болезни щитовидной железы (ЩЖ) (Дедов В.И. и др., 1993).

Известно, что основными повреждающими радиационными факторами аварии были общее внешнее гамма-облучение всего тела и бета-облучение большой поверхности тела с решающим вкладом в суммарную дозу коротко-живущих изотопов йода —  $^{131}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{126}\text{I}$  и  $^{130}\text{I}$  и изотопов цезия, а также стронция, плутония, селена (Никифоров А.М. и др., 2002; Коваленко А.Н. и др., 2006). Анализ проведенных исследований свидетельствует об отчетливой зависимости доза–ответ в отношении величины относительного риска рака щитовидной железы (ЩЖ) в диапазоне 0–5 Гр. Ионизирующие излучения в малых дозах также обуславливают развитие тиреоидного рака (Ron E. et.al., 1988; Hallquist A. et al., 1994).

В настоящее время в отношении пострадавших от Чернобыльской катастрофы широко используется термин «йодный удар», указывающий на основной повреждающий фактор в развитии патологии щитовидной железы у этого контингента — изотопы йода. Не вызывает сомнений и является научно доказанным факт влияния лучевого воздействия на развитие не только новообразований щитовидной железы, но и гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита, узловых форм нетоксического зоба, тиреотоксикоза.

Радионуклиды йода являются канцерогенами для щитовидной железы, поскольку у лиц, подвергнутых «йодному удару», развиваются опухоли исключительно из эпителия, поглощающего йод. При этом эндотелий, миоциты сосудов, клетки соединительной и нервной тканей, находящиеся в ткани щитовидной железы, не являются источником роста опухолей.

Непрерывный мониторинг за состоянием здоровья ликвидаторов и пострадавшего населения свидетельствует о том, что основным и наиболее тяжелым медицинским последствием этой аварии явился рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), особенно папиллярной его формой (Галстян И.А. и др., 2007; Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., 1997).

Исследования МАГАТЭ, ведущих учреждений РФ и СНГ, занимающихся медицинскими последствиями Чернобыльской катастрофы, убедительно показали достоверный рост заболеваемости узловым зобом в Белоруссии (с 0,5 до 3,48%) (Астахова Л.Н., 1990) и в ряде регионов России — в Калужской, Брянской, Тульской областях (Дедов И.И. и др., 1993). Увеличение заболеваемости РЩЖ связывают

с внутренним облучением вследствие избирательного накопления ею радиоактивно-го йода. Не исключается также влияние более долго живущих изотопов цезия (хотя известно, что щитовидная железа цезий избирательно не накапливает).

Некоторые исследователи пытались выявить отличия и закономерности роста радиогенного и спорадического РЩЖ. Использовали различные критерии: клинические, морфологические, молекулярно-генетические. Выводом, сделанным в статье, явилось утверждение, что радиогенный и спорадический раки ЩЖ не имеют характерных отличительных особенностей гистологического строения. В группе радиогенных опухолей не выявлено половых различий, в то время как при спорадическом раке преобладают лица женского пола (Абросимов А.Ю., 2008).

По данным А. Пинчера (1999), РЩЖ, выявляемый у лиц, пострадавших от Чернобыльской аварии, отличается от спонтанного рядом особенностей: развивается тем чаще, чем моложе были субъекты во время аварии; исчезновением разницы в числе случаев между мужчинами и женщинами; преобладанием папиллярного рака (90%) с характерным интенсивным ростом, преобладанием стромы, выраженной тенденцией к локальной инвазии, меньшей степенью дифференцировки, частым метастазированием в лимфатические узлы.

Данные Национальных медицинских регистров по раку щитовидной железы свидетельствуют о том, что рост заболеваемости раком щитовидной железы в регионах, загрязненных радионуклидами, носит драматический характер с 1992 г. после окончания латентного (скрытого) периода. Особенно наблюдается стремительное нарастание этой патологии среди лиц, которые были детьми во время Чернобыльской аварии (А.Н.Коваленко и др., 2006; Абросимов А.Ю., 2009).

Вопросы патогенеза радиационно-индуцированного рака до конца не изучены. Притом известно, что радиация является канцерогенным фактором и обладает свойствами инициатора и промотора (UNSCEAR 1988, 1994). Наиболее распространенной точкой зрения является положение о том, что увеличение числа случаев рака ЩЖ в первые годы после аварии может быть объяснено действием радиационного фактора как промотора на уже имеющиеся в то время микроопухоли ЩЖ (*cancer in situ*), что могло ускорить рост последних и манифестацию клинической стадии. Рассматривается также вопрос о том, что возможно развитие рака *de novo*. Известно, что предраковые процессы в различных органах проявляются по-разному (диффузные изменения в виде дистрофий, дисплазий, атрофий, гиперплазий), и в этом отношении щитовидная железа не является исключением.

По обобщенным литературным данным, РЩЖ возникает с частотой от 0 до 11% у больных с аденоматозным зобом, у 3–33% больных, оперированных по поводу узловых образований, и в 2–22% при наличии «холодных» узлов. Другим по значимости заболеванием, на фоне которого нередко встречается РЩЖ, является зоб — самое распространенное заболевание щитовидной железы. Доказательством возможных перестроек, гиперплазии ткани щитовидной железы при зобе, играющей роль в формировании рака является тот факт, что в регионах, эндемичных по зобу, РЩЖ обнаруживается значительно чаще, чем в местах, где нет дефицита йода.

Зоб Хашимото не рассматривается как предопухоловое заболевание, однако нередко случаи папиллярного рака с развитием аутоиммунных процессов в железе.

Заболевания ЩЖ у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС можно охарактеризовать двумя синдромами: синдромом увеличения ЩЖ (узловое или диффузное) и синдромом нарушения ее функции (гипертиреоз или гипотиреоз). У ликвидаторов, выполнявших работы в 30-километровой зоне с апреля 1986 г. по ноябрь 1987 г., гипертиреоидные состояния были выявлены в 20,2% случаев, а гипотиреоз — в 13,9%. Среди лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии в 1988–1990 гг., гипертиреоз выявлялся у 14,9% обследованных, гипотиреоз — у 5,6% (Петров Н.М. и др., 1991). Авторами была установлена прямая корреляционная зависимость продолжительности пребывания в зоне радиоактивного заражения и степени тяжести сдвигов в гипофизарно-тиреоидной гормональной оси. Высокая частота заболеваемости ЩЖ связана с накоплением в ней радиоактивного йода. Доля лиц с выявленной инкорпорацией йода в ЩЖ среди пребывавших в 30-километровой зоне в мае 1986 г. составила 55,7%. Облучение ЩЖ сопровождалось первичной острой, затем хронической воспалительной реакцией (Чебан А.И., 1991). И.И. Дедов и соавт. (1995) отмечали, что заболевания ЩЖ выявлялись у 27% ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и в отдаленном периоде.

Известно, что радиационный мутагенез, канцерогенез и старение являются главными отдаленными последствиями воздействия ионизирующих излучений, они способны запускать аутоиммунные процессы у облученных лиц на фоне генетической детерминации. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выявлена высокая частота мутаций в гипервариабельных минисателлитных локусах генов. Ионизирующее излучение даже в небольших пролонгированных дозах приводит к отсроченной репродуктивной гибели (отдаленным летальным мутациям), дестабилизации хромосом, соматическим мутациям и амплификации генов, повышению радиочувствительности измененных клеток, и они существенным образом отличаются от необлученных.

Полагают, что аутоиммунный тиреоидит (АИТ) инициируется генетическими факторами: такими, как дестабилизация хромосом, соматические мутации, тяжелые дисметаболические изменения в системе окислительно-восстановительного гомеостаза, усиление образования активных цитотоксических форм кислорода, ослабление активности ферментов антиоксидантной системы и, следовательно, приводят к первичному, вторичному и третичному повреждению тиреоидных фолликулов. Как следствие образуются цитотоксические иммунные комплексы, Т-лимфоцитарная агрессия к собственным тиреоцитам, образование аутоантител, апоптоз, разрушение фолликулов, транзиторный гипертиреоз. По мере уменьшения числа функционирующих тиреоцитов возникает гипотиреоз, происходит замещение разрушенных фолликулов соединительной тканью (Рафибеков Д.С., Калинин А.П., 1996; Петунина Н.А., Герасимов Г.А., 1997). Таким образом, при воздействии ионизирующего излучения происходит развитие АИТ и гипотиреоза.

Болезнь Грейвса отнесена к группе фоновых предраковых заболеваний щитовидной железы, так как это заболевание сопровождается пролиферативными процессами в фолликулярном эпителии. Тиреоидстимулирующие антитела способствуют пролиферации тиреоидного эпителия. При гистологическом анализе удаленных желез по поводу болезни Грейвса в 1–8% обнаруживают карциномы, что дает основание рассматривать связь между этим заболеванием и раком.



Ясно, что механизмы канцерогенеза ЩЖ до конца не изучены. Чернобыльская катастрофа явилась своеобразным тяжелым медицинским экспериментом, в который оказались вовлеченными огромные группы населения. Последствия его будут изучаться до последнего умершего, пострадавшего в данной аварии и еще долго в поколениях детей, рожденных в семьях пострадавших. В настоящее время важно своевременно диагностировать и лечить те заболевания ЩЖ, рост которых индуцировала авария. Для этого необходимо не только использовать уже известные методы исследований, но и современные медицинские технологии, правильно трактовать результаты полученных исследований.

### *Регуляция деятельности щитовидной железы*

ЩЖ секретирует в кровь три гормона — тироксин ( $T_4$ ), трийодтиронин ( $T_3$ ) и кальцитонин. Тироксин и трийодтиронин являются йодированными производными тирозина, а кальцитонин — полипептидный гормон. Кальцитонин функционально не связан с другими гормонами ЩЖ и участвует в регуляции гомеостаза кальция. Основным гормоном, продуцируемым ЩЖ, является тироксин. Его вырабатывается в 10 раз больше, чем трийодтиронина.

Синтез и высвобождение  $T_4$  щитовидной железой регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ) гипофиза, выработка которого, в свою очередь, находится под контролем ТТГ-рилизинг гормона гипоталамуса. Выработка ТТГ и ТТГ-рилизинг гормона регулируется тироксином по механизму обратной связи.

ТТГ имеет общую с гонадотропинами и пролактином альфа-цепь, чем объясняется взаимное влияние половых желез и ЩЖ. Биологический эффект ТТГ на клетки реализуется через рецептор к ТТГ, расположенный на мембране тиреоцитов. Рецептор имеет довольно сложное строение. ТТГ-рецепторный комплекс вызывает ответные биологические реакции с помощью не менее четырех внутриклеточных посредников (цАМФ, диацилглицерола и др.).

При аутоиммунном ответе может происходить выработка аутоантител, связывающихся с рецепторами к ТТГ (рТТГ). В настоящее время определение антител к рТТГ проводят методом иммуноферментного анализа (ИФА). Антитела к рТТГ гетерогенны, они могут оказывать блокирующее или стимулирующее действие. Определение антител к рТТГ имеет значение при лечении диффузного токсического зоба (ДТЗ): отсутствие антител при ДТЗ свидетельствует о ремиссии заболевания; наличие — о возможном рецидиве после отмены лечения.

Процесс биосинтеза тиреоидных гормонов включает четыре стадии:

- включение йода в ЩЖ;
- органификация йода;
- синтез гормонов;
- синтез тироксина и трийодтиронина;
- хранение и выведение в кровь.

В ЩЖ непрерывно происходит обновление йода вследствие поглощения его из крови (в виде йодида), а затем синтеза и секреции тиреоидных гормонов. Механизм захвата йодида из крови называют йодидным насосом. ЩЖ способна извлекать до 40% содержащегося в крови йодида. Это достигается благодаря наличию йодидного насоса и мощного кровотока через ткань железы. Основная часть (90%) йода, не

поглощенного ЩЖ, выделяется с мочой. Именно на этом свойстве основаны клинические тесты определения йодной недостаточности по суточной экскреции йода с мочой. Необходимо отметить, что этот показатель не может быть использован для оценки йодного баланса у конкретного пациента, а проводится для характеристики его в популяции: средняя величина более 100 мкг/л позволяет исключить йодный дефицит.

Йодид поступает в ЩЖ не только из желудочно-кишечного тракта, но и после периферического дейодирования йодтиронинов, а также после «утечки» из самой ЩЖ. При поступлении йодидов в ЩЖ происходит их окисление в молекулярный йод под влиянием окислительных ферментов — пероксидазы, цитохромоксидазы.

Образовавшийся молекулярный йод включается в остаток тирозина молекулы тиреоглобулина (ТГ) с последующим образованием моно- и дийодтирозина. Параллельно происходит процесс дейодирования этих соединений. Образовавшийся молекулярный йод вновь поступает во внутренний кругооборот в железе и используется для синтеза тиреоидных гормонов  $T_3$  и  $T_4$ .

Под влиянием фермента тиреоидной пероксидазы и ТТГ йодированные тирозины конденсируются в тиронины (монойодтиронин, дийодтиронин) с последующим образованием тетрайодтиронина (тироксина) и трийодтиронина. Биосинтез йодсодержащих гормонов и накопление их в резервной форме происходит внутри основного гликопротеида тиреоидных фолликулов — тиреоглобулина.

Тироксин синтезируется в ЩЖ; 20% трийодтиронина синтезируется в ЩЖ и 80% — в печени из тироксина. Поступление йодсодержащих гормонов в кровь происходит путем протеолиза ТГ под действием протеаз и пептидаз.

Ежедневная секреция  $T_4$  составляет 80–100 мкг, а  $T_3$  7–12 мкг. Поступившие из ЩЖ в кровотоки тиреоидные гормоны связываются с транспортными белками: тироксинсвязывающий глобулин связывает 60–65%  $T_4$  и  $T_3$ ; тироксинсвязывающий преальбумин связывает 25–30%  $T_4$  и  $T_3$ ; тироксинсвязывающий альбумин связывает 5–10%  $T_4$  и  $T_3$ .

Большая часть тиреоидных гормонов находится в связанной с белками форме — 99,96%  $T_4$  и 99,7%  $T_3$ , а свободная фракция составляет 0,03% для  $T_4$  и 0,3% для  $T_3$ , и именно она обуславливает биологическое действие йодсодержащих гормонов.

Функции периферических тиреоидных гормонов следующие: повышение потребления кислорода тканями; стимулирование синтеза белков; воздействие на рост и дифференцировку клеток; влияние на метаболизм углеводов, липидов, витаминов; влияние на процессы в центральной нервной системе

Тиреотропный гормон гипофиза оказывает воздействие на транспорт йода в ЩЖ; синтез тиреоглобулина; синтез тиреоидных гормонов  $T_4$  и  $T_3$ ; высвобождение йодсодержащих гормонов из ЩЖ.

### *Лабораторная диагностика дисфункции щитовидной железы*

Для лабораторной диагностики дисфункции ЩЖ широко используются методы иммунохимического анализа, лидирующее место среди которых принадлежит ИФА. Особенно большое распространение этот метод получил в последние годы благодаря широкому внедрению в производство диагностических тест-систем на основе моноклональных антител и рекомбинантных антигенов, позволяющих повысить чувствительность и специфичность анализа.

Первым этапом лабораторной диагностики функции ЩЖ является определение уровня ТТГ. Это позволяет предположить наличие гипо-, гипер- и эутиреоза.

При повышенной концентрации ТТГ первичный гипотиреоз можно подтвердить низким уровнем общего  $T_4$ , однако концентрация  $T_4$  может меняться и при отсутствии заболеваний ЩЖ из-за изменения концентрации тироксинсвязывающего глобулина (терапевтическое лечение андрогенами, анаболическими стероидами, прием контрацептивов). В связи с этим для оценки состояния ЩЖ рекомендуется проводить определение уровня свободного тироксина ( $fT_4$ ).

Низкие концентрации ТТГ при высоком содержании  $fT_4$  свидетельствуют о гипертиреоидном состоянии.

Часто при оценке функционального состояния ЩЖ в первую очередь определяют концентрации периферических гормонов щитовидной железы. Диагностическая значимость определения общих тиреоидных гормонов может соответствовать таковой для свободной фракции гормонов при условии, что уровень связывающих протеинов сыворотки у всех пациентов одинаков при равной аффинности к тиреоидным гормонам. Аномальные содержания общих тиреоидных гормонов в крови наиболее часто обусловлены патологией связывающих протеинов, а не нарушением функции щитовидной железы. В связи с этим определение свободного тироксина предпочтительно по отношению к общему содержанию гормона в условиях аномальных концентраций тиреоидсвязывающих глобулинов. В то же время уровни свободных тиреоидных гормонов могут быть не точны при изменении аффинности тиреоидсвязывающих глобулинов или в присутствии аномальных тироксинсвязывающих протеинов. В условиях несоответствия результатов исследования концентраций свободных фракций гормонов показано определение содержания общих тироксина и трийодтиронина.

Одним из оснований для предпочтительного выбора определения свободных фракций гормонов ( $fT_4$  и  $fT_3$ ) по отношению к общим величинам их концентраций может быть необходимость повышения точности диагностики гипер- и гипотиреоза у больных с нарушениями в системе связывающих протеинов плазмы, что искажает диагностическую точность исследования свободных  $T_3$  и  $T_4$ .

*Клиническое значение определения уровня ТТГ в сыворотке крови.* Известно, что определение ТТГ в крови является предпочтительным по сравнению с определением  $fT_4$ , так как дает возможность определять субклинические формы тиреотоксикоза и гипотиреоза, поскольку при этих состояниях уровень  $fT_4$  остается нормальным. Для обоснованного заключения о субклинической тиреоидной дисфункции необходимо подтверждение изолированного нарушения содержания ТТГ при повторном определении гормона в повторных анализах не менее чем через 3 недели. При подтверждении отклонений уровня ТТГ (повышение) от нормы следует определить титр антитиреоидных антител как причины субклинического гипотиреоза. Чем более высокие уровни антитиреоидных антител, тем быстрее развивается гипотиреоз. При выявлении достоверно низких концентраций ТТГ необходимо установить причину гипертиреоза: ятрогенного генеза, автономно функционирующей аденомы при наличии одно- или многоузлового зоба. Сочетание стойко низкого уровня ТТГ и повышенного титра антитиреоидных антител указывает на аутоиммунный генез тиреотоксикоза.

Известны нетиреоидные состояния, при которых возникают существенные изменения уровня тиреоидных гормонов. При голодании, системных заболеваниях происходит снижение уровней  $T_3$  общего и свободного. На фоне приема некоторых препаратов возможно повышение уровня  $T_4$  без клинических симптомов тиреотоксикоза. Указанные изменения наблюдаются при психиатрической патологии, заболеваниях печени, у лиц старческого возраста. Пациенты, принимающие амиодарон (кордарон), принимавшие препараты йода (в частности, йодконтрастные) или пропроналол в высоких дозах, демонстрируют повышенные уровни  $T_4$ .

Тиреоглобулин (ТГ) — протеин-предшественник в процессе синтеза гормонов щитовидной железы и выявляется в сыворотке большинства здоровых лиц при использовании довольно чувствительных методов. Содержание ТГ в крови определяется тремя основными факторами: 1) объемом имеющейся в организме дифференцированной тиреоидной ткани; 2) наличием или отсутствием любого вида воспаления или иного повреждения ЩЖ, обуславливающего поступление ТГ в кровь; 3) уровнем стимуляции ТТГ-рецепторов хорионическим гонадотропином или антителами к рецепторам ТТГ.

Повышение уровня ТГ является неспецифическим признаком любой тиреоидной патологии. При подавляющем большинстве гипертиреоидных состояний уровень ТГ сыворотки повышен. Низкие уровни ТГ информативны при подтверждении ятрогенного или вызванного приемом препаратов левотироксина гипотиреоза, при дифференциальной диагностике врожденного гипотиреоза, а также степени активности тиреоидита (в том числе подострого и амиодарон-индуцированного).

Принципы оценки результатов определения уровня ТГ при дифференцированном РЩЖ зависят от ряда моментов:

- при отсутствии у больного антитиреоидных антител — исследование содержания этого показателя в сыворотке до хирургического лечения (а также до и не менее чем через 2 недели после тонкоигльной пункционной биопсии) информативно в оценке тиреоглобулинсекретирующей способности опухоли;
- снижение уровня тиреоглобулина в крови после хирургического вмешательства отражает степень его радикальности при условии уменьшения показателя вдвое на протяжении каждых 3–4 суток на фоне ТТГ-супрессивной терапии препаратами левотироксина;
- после тиреоидэктомии не существует «диапазона нормы» содержания тиреоглобулина в крови, после экстирпации ЩЖ тиреоглобулин в сыворотке крови не определяется, даже на фоне повышенного ТТГ;
- выявлена зависимость объема тиреоидной ткани и продукции тиреоглобулина при условии супрессии ТТГ до уровня ниже 0,1 мЕД/л: один грамм нормальной тиреоидной ткани обеспечивает содержание тиреоглобулина в сыворотке на уровне около 1 мкг/л (нг/мл).
- при стабильном уровне ТТГ возможен мониторинг размеров опухолевой ткани путем последовательного определения тиреоглобулина без сцинтиграфии с отменой терапии тироксином.
- при наличии у больного антитиреоидных антител обычно выявляют ослабление или отсутствие реакции тиреоглобулина в ответ на стимуляцию ТТГ;
- последовательное определение ТГ является информативным тестом в отношении маркера опухоли.

### *Определение антитиреоидных антител и их клинико-диагностическое значение*

На протяжении длительного времени считалось, что для развития аутоиммунного процесса достаточно простого контакта белков ЩЖ с иммунокомпетентными клетками, в результате которого образуются органоспецифические аутоантитела, вызывающие повреждение ткани ЩЖ. Однако, как показывают наблюдения, в сыворотке крови здоровых людей содержится ТГ, а антитела к ТГ обнаруживаются только у небольшого процента людей.

Показано, что постоянное поступление ТГ в кровь вызывает иммунный ответ только у лиц с нарушением иммунорегуляции, при этом играют роль изменения в структуре молекулы ТГ, возникающие в результате патологического процесса в ЩЖ.

В патогенезе АИТ принимают участие как клеточные, так и гуморальные механизмы иммунной реакции. Патогенез аутоиммунного поражения достаточно сложен и может включать:

- воздействие цитотоксических Т-лимфоцитов;
- антителозависимую комплемент-опосредованную цитотоксичность;
- антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.

Нарушение иммунорегуляции при тиреоидите обусловлено аномальным представлением антигена. На поверхности тиреоцитов появляются молекулы ГКГ класса II (HLA-DR). Пусковым фактором в экспрессии молекул класса II может выступать, например, ИФН $\gamma$  при вирусной инфекции.

Аутоиммунная агрессия против ЩЖ может сопровождаться не только гибелью тиреоцитов с развитием гипотиреоза, но и изменением их функционального состояния. Так, продуцируемые плазматическими клетками — потомками специфических В-лимфоцитов аутоантитела влияют на гормоногенез в щитовидной железе.

Маркерами заболеваний ЩЖ аутоиммунной природы являются антитиреоидные антитела. В настоящий момент идентифицированы и определяются полуколичественно антитела к ТГ (АтТГ) и микросомальной фракции тиреоцитов (АтМТ) — тиреоидной пероксидазе (ТПО). Механизм воздействия АтТГ и АтМТ различен, их уровни в крови изменяются независимо друг от друга, поэтому только совместное определение антител может иметь существенное клинико-диагностическое значение.

АтМТ связываются с аутоантигеном поверхностной мембраны, образуя комплекс [антиген—антитело], присоединение к которому компонентов комплемента приводит к лизису клетки-мишени — тиреоцита. В случае присоединения к этому комплексу активационного антигена естественных киллеров (CD16+) гибель тиреоцита происходит в результате активации цитотоксической функции этих клеток. Основным антигеном микросомальной фракции тиреоцитов является фермент — тиреоидная пероксидаза. Тиреоидная пероксидаза играет важную роль в процессе йодирования ТГ и гормоногенезе в ЩЖ. Можно предположить, что АтМТ влияют на функциональную активность тиреоцитов, что в конечном итоге приводит к гипотиреозу.

АтТГ обладают протеолитической активностью и способны расщеплять ТГ на более мелкие фрагменты. Попадая в фолликул, АтТГ расщепляют ТГ и тем самым препятствуют действию на него тиреоидной пероксидазы, которая распознает только нативные молекулы этого белка. В результате такого процесса также может наблюдаться снижение синтеза тиреоидных гормонов Т $_3$  и Т $_4$ .

В ответ на повреждающее действие аутоагрессии наблюдается гиперплазия ЩЖ, поддерживающая состояние эутиреоза, а иногда сопровождающаяся признаками гиперфункции. Длительный процесс аутоагрессии приводит к постепенному снижению функциональной активности ЩЖ — гипотиреозу. По принципу отрицательной обратной связи нарастает продукция ТТГ гипофизом. В результате формируется зоб (гипертрофическая форма аутоиммунного заболевания). Атрофическую форму аутоиммунного тиреоидита связывают с эффектом блокировки антител к рецептору ТТГ (рТТГ).

АтТГ методом радиоиммунного анализа обнаружены в 38% случаев у больных гипертиреозом; у 10% — гиперсекреторной аденомой; 14% — коллоидно-узловым зобом; 80% — тиреоидитом Хашимото; 15% — гипотиреозом; 10% — у лиц, не имеющих заболеваний ЩЖ.

Маркерная роль АтМТ выступает более отчетливо. Так при диффузном токсическом зобе эти антитела выявляются в 85% случаев, при тиреоидите Хашимото — в 90%; в популяции в европейской части России — в 4,1% случаев.

Показана корреляционная зависимость между содержанием АтМТ в сыворотке крови со снижением гипозоженности ткани ЩЖ при ультразвуковом исследовании.

Циркулирующие в крови АтТГ и АтМТ являются специфическими гуморальными эффекторами при аутоиммунном тиреоидите.

При подозрении на аутоиммунный тиреоидит определяют наличие в сыворотке крови пациентов антител к антигенам ткани щитовидной железы — антитела к тиреоглобулину и антитела к тиреоидной пероксидазе. Предварительные данные дают основание предполагать, что повышенный титр антител только к тиреоидной пероксидазе может указывать на тенденцию к гипотиреозу при нормальной ультразвуковой картине ЩЖ. Высокий титр антител к тиреоглобулину может указывать на тенденцию к узлообразованию.

При эпидемиологическом скрининге больших групп населения (пострадавших в результате воздействия комплекса факторов техногенных катастроф, населения эндемичных по недостатку йода территорий) целесообразно выбрать единственный гормональный тест с невысокой стоимостью и большой чувствительностью. Таким тестом является определение концентрации ТТГ. При выявлении отклонений в концентрации ТТГ исследование дополняют определением концентрации  $fT_4$ . Важную роль при массовых обследованиях населения играет определение АТТГ и АтМТ, позволяя формировать группы риска по возникновению аутоиммунной тиреоидной патологии и оценивать влияние экологических факторов на состояние ЩЖ.

Определение антител к ТПО (или АтМТ) рекомендовано (Кандрор В.И. и др., 1996; Шилин Д.Е., 1998):

- в диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы;
- в диагностике факторов риска аутоиммунной тиреоидной патологии;
- при наличии факторов риска гипотиреоза на фоне терапии препаратами альфа-интерферона, интерлейкина-2 и лития;
- в связи с факторами риска дисфункции ЩЖ на фоне лечения амиодароном (амиодарониндуцированного гипертиреоза).

Определение АтТГ при неопухолевых заболеваниях и состояниях:

- в условиях достаточного насыщения йодом не следует одновременно проводить определение антител к тиреоглобулину;

- в йоддефицитных условиях определение АтТГ может быть показано в целях выявления аутоиммунной патологии ЩЖ на фоне узлового зоба;
- показано определение при мониторинге терапии препаратами йода по поводу эндемического зоба.

Определение антител к рецепторам ТТГ :

- показано для определения этиологии гипертиреоза при сомнении в клиническом диагнозе;
- снижение уровня антител к рТТГ на фоне продолжительной тиреостатической терапии указывает на высокую вероятность ремиссии (до 75% случаев);
- при болезни Грейвса помогает оптимизировать схемы терапии;
- при обследовании больных с подозрением на «эутиреоидную офтальмопатию Грейвса» (отсутствие антител к рТТГ не исключает развитие патологии).

### *Клинические аспекты патологии щитовидной железы*

Для врача-клинициста при определении нозологии поражения ЩЖ большое значение имеет ее размер, форма, структура, функциональная активность и наличие аутоантител к ткани ЩЖ.

Основные формы патологии ЩЖ, с точки зрения функционального состояния, делятся на три категории: гипотиреоз; эутиреоз; гипертиреоз.

Включение ультразвукового исследования в диагностический алгоритм при аутоиммунных поражениях ЩЖ позволяет получить дополнительную информацию, которую целесообразно использовать в комплексе с лабораторными, клиническими и цитологическими данными.

В процессе обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС определенные трудности возникают при диагностике некоторых вариантов аутоиммунного тиреоидита. Напомним, что этот диагноз у данной категории лиц имеет не только медицинское, но и медико-социальное значение (при решении экспертных вопросов и, в частности, при установлении причинной связи заболевания с действием комплекса факторов радиационной катастрофы на ЧАЭС). Изучение медицинской документации ликвидаторов свидетельствует о том, что в некоторых лечебных учреждениях АИТ диагностируется почти у каждого третьего из них, что на порядок выше, чем при обследовании данного контингента в ведущих эндокринологических стационарах страны. Основной причиной подобной гипердиагностики является переоценка данных ультразвукового (реже пальпаторного) исследования, когда выявление диффузной гипоехогенности ткани ЩЖ трактуется как безусловный или по крайней мере основной, достаточный для диагноза признак АИТ.

В качестве критериев аутоиммунного тиреоидита целесообразно использовать:

- пальпаторные признаки увеличения и уплотнения ткани железы, клинические признаки гипотиреоза;
- типичные изменения железы при УЗИ: диффузное снижение эхогенности ткани, уменьшение (при атрофической форме) или увеличение (при гипертрофической форме) объема железы;
- наличие диагностического титра АтТГ и/или АтМТ;
- повышенный уровень ТТГ (при субклиническом гипотиреозе) либо сниженный уровень тиреоидных гормонов при повышенной концентрации ТТГ;
- наличие лимфоцитарной инфильтрации и других изменений ткани ЩЖ по данным тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ).



Наличие только одного из перечисленных признаков недостаточно для постановки диагноза. Вероятность АИТ возрастает с увеличением числа диагностических признаков.

По нашему мнению, обязательным для установления данного диагноза наличие минимум двух признаков: эхографические изменения в ткани железы и диагностически значимый титр АТТГ и/или АТМТ. О наличии «серонегативного» АИТ косвенно свидетельствует высокое содержание ТГ в крови, однако окончательный диагноз может быть верифицирован только цитологически.

Определение параметров клеточного иммунитета относится к числу дополнительных методов исследования и необходимы при установлении механизмов иммунопатогенеза АИТ.

### *Лабораторно-диагностические методы онкопревенции*

Представляет интерес сообщение И.О. Томашевского и соавт. (2007) об определении состояния функции щитовидной железы по концентрации интратиреоидного йода. Доказано, что имеется корреляция между достоверным изменением концентрации интратиреоидного стабильного йода (КИСИ) и ТТГ. При наличии антитиреоидных антител КИСИ в ЩЖ снижается, а уровни ТТГ и  $tT_4$  значительно не меняются. Эти результаты демонстрируют достаточную чувствительность рентгенофлюоресцентного определения КИСИ в выявлении больных, имеющих риск развития гипотиреоза, что выражается в снижении концентрации интратиреоидного стабильного йода ниже 200 мкг/г. Одновременное определение ТТГ и КИСИ позволяет провести дифференциальную диагностику между проходящим и истинным, происшедшим в результате заболевания, нарушением функции ЩЖ, а также внести поправку «в ошибку» определения концентрации ТТГ в крови в результате влияния нетиреоидных факторов.

Технология определения КИСИ может быть использована с целью проведения индивидуальной йодной профилактики.

С целью визуализации щитовидной железы до настоящего времени в некоторых ситуациях (например, для выявления автономно функционирующей аденомы, или для наблюдения за больным после операции по поводу рака ЩЖ, или с целью поиска эктопированной ткани ЩЖ) требуется проведение *сцинтиграфии* щитовидной железы, хотя сама по себе сцинтиграфия в настоящее время как самостоятельный метод практически не используется для диагностики патологии щитовидной железы. Показано, что применение двухиндикаторной сцинтиграфии с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила и  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в 100% позволяет выявить рецидив РЩЖ (Харченко В.П. и др., 2007).

Нет необходимости говорить о ценности *ультразвукового исследования* с целью выявления различных заболеваний щитовидной железы. Ценность метода неизмеримо возрастает в сочетании с *тонкоигольной пункционной биопсией (ТАБ)*, являющейся эффективным методом диагностики РЩЖ.

Метод УЗИ рекомендуется при всех пальпируемых солитарных или доминантных узлах независимо от размеров. Этот метод является предпочтительным по отношению к радиоизотопному сканированию и ультразвукографии в качестве первичного диагностического метода при узловом зобе, в то же время предшествующая сонография может в значительной степени облегчить задачу проведения аспирации. В случае низких величин содержания ТТГ в крови или наличия признаков гиперфункции ЩЖ до проведения ТАБ показано радиоизотопное сканирование, при этом результаты его не исключают необходимость проведения ТАБ.

Важнейшей задачей при проведении ТАБ является получение информативного материала, его правильная обработка (окраска, оценка цитопатологических характеристик, правильное составление протокола).

Данные исследований показывают, что адекватность материала для цитологического исследования существенно возрастает параллельно с размером узла.

Принципиальными причинами получения неинформативного материала является неопытность персонала проводящего исследования, малый размер или кистозная природа пунктируемого образования, степень его васкуляризации.

Материал считается адекватным, если получено не менее 6 групп по 10–20 фолликулярных клеток в двух различных мазках.

*Цитологическое исследование* является важнейшим этапом в диагностике заболеваний щитовидной железы, тем более что материал, полученный при проведении ТАБ, может использоваться для *молекулярно-генетических* исследований.

*Молекулярно-генетическая (FISH) диагностика РЩЖ.*

Молекулярная тиреоидология в настоящее время является областью проведения активных исследований.

*FISH-диагностика* — это метод молекулярной цитогенетики, позволяющий проводить диагностику злокачественных новообразований различной локализации. Так как в основе процесса малигнизации лежат генетические нарушения, выявление первичных генетических изменений представляет собой способ самой ранней диагностики онкологических заболеваний и предраковых состояний. Методами молекулярной цитогенетики патологические клетки могут быть выявлены тогда, когда изменения еще не проявляются на цитологическом и гистологическом уровнях.

Сущность метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) заключается в использовании гибридизации *in situ* исследуемых клеток со специфическими хромосомными зондами, позволяющими визуально (под флуоресцентным микроскопом) регистрировать патологические клетки.

Применение данных методов представляется особенно важным при обследовании такой категории пациентов, как ликвидаторы последствий аварии. Эти лица подверглись облучению в диапазоне малых доз, последствия которого для состояния здоровья до настоящего времени окончательно не ясны.

Недавними исследованиями было показано, что числовые хромосомные аномалии вовлечены в паратиреоидный онкогенез. При исследовании методом интерфазной FISH образцов тканей на парафиновых срезах паратиреоидных аденом и карцином обнаружено, что если в нормальной паратиреоидной ткани хромосомные нарушения отсутствуют, то при патологии щитовидной железы выявляются цитогенетические нарушения в виде гипо- и гиперплоидий, главным образом — по 11-й хромосоме. При этом повышенная частота повреждения 11-й хромосомы ассоциировалась с более агрессивным течением паратиреоидных неопластических процессов.

В настоящее время в молекулярно-генетических исследованиях используется разновидность ПЦР — ОТПЦР (обратно-транскриптазная полимеразная цепная реакция), столь чувствительная, что позволяет выявить фрагменты нуклеиновой кислоты в порции крови пациента, содержащей миллион аналогичного размера прочих участков нуклеиновых кислот. Первые успехи в использовании методов на основе

ОТПЦР в процессе предоперационной диагностики РЩЖ в целом обнадеживают, хотя чувствительность и прогностическая ценность этих методов во многих случаях оказались не выше, чем традиционных, применяемых в тиреологии. Определенные преимущества методов ОТПЦР в настоящее время нивелируются высокими материальными затратами.

Понятно, что необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку молекулярно-генетических методов диагностики заболеваний щитовидной железы, оценки их эффективности в сравнении с традиционными методами.

В настоящее время наиболее адекватной принято считать рекомендацию одно-временного иммуногистохимического определения GAL-3, ФН-1, НВМЕ 1.

GAL-3 — маркер РЩЖ при условии исключения тиреодита Хашимото, ФН-1 (фибронектин) — маркер тиреоидной карциномы, НВМЕ 1 — моноклональные антитела, направленные к поверхностным белкам злокачественных эпителиальных клеток мезотелиомы. Экспрессия поверхностного протеина мезотелиоцитов выявлена при папиллярном и фолликулярном раке щитовидной железы в отличие от нормальных тиреоцитов. Указанные маркеры помогают в диагностике опухолей фолликулярного эпителия щитовидной железы.

#### *Аутоиммунный тиреодит*

Развитие аутоиммунных заболеваний является следствием утраты организмом толерантности — неспособности иммунной системы отвечать на антигены собственных тканей иммунологическими реакциями по клеточному и/или гуморальному типу. Аутоиммунный процесс, как и иммунный ответ на экзоантигены, является специфическим, т. е. протекает с образованием специфических клеточных (цитотоксических лимфоцитов CD8<sup>+</sup>; натуральных киллеров, осуществляющих антителозависимую цитотоксичность, CD16<sup>+</sup>) и гуморальных эффекторов (аутоантител).

В настоящее время процент аутоиммунных заболеваний органов эндокринной системы достаточно высок. К ним относятся инсулинозависимый сахарный диабет I типа, болезнь Аддисона, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, а именно ДТЗ, болезнь Хашимото, атрофический АИТ, а также полигландулярные синдромы I и II типа.

По мнению многих авторов, АИТ относится к самым частым заболеваниям ЩЖ, наблюдается у 20–40% взрослого населения с тиреоидной патологией и является основной причиной первичного гипотиреоза. Проблема развития тиреоидной аутоиммунной патологии приобрела особую актуальность после Чернобыльской катастрофы. Известно, что в результате аварии на ЧАЭС в атмосферу было выброшено большое количество радиоактивных изотопов йода, который помимо воздействия на структуру и функцию ЩЖ оказал выраженное действие на иммунную систему. На долю разнообразных короткоживущих изотопов йода пришлось около 20% суммарной активности. Среди названных радиоактивных изотопов йода наиболее полно учтен вклад <sup>131</sup>I, который сформировал «йодный период» аварии, охвативший конец весны и лето 1986 г. В течение этого периода на загрязненных территориях циркулировал радиоактивный йод, поступал в организм людей и избирательно накапливался в ЩЖ.

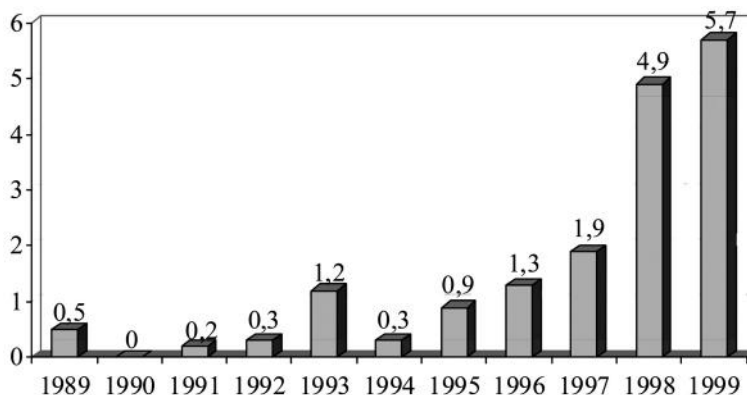


Рис. 2.45. Динамика заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом среди ликвидаторов 1986–1987 гг. (на 1000 человек)

По данным Государственного Регистра по Северо-Западу, АИТ является распространенной нозологической формой среди заболеваний ЩЖ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Начиная с 1996 г. заболеваемость АИТ у этого контингента возросла примерно в четыре раза (рис. 2.45).

Отмечается, что АИТ мог развиваться как на фоне постлучевых изменений в тиреоидной ткани вследствие накопления радиоактивного йода в ЩЖ, так и в результате неадекватной и несвоевременной йодной профилактики.

В настоящее время частоту заболеваемости АИТ у ликвидаторов рассматривают как один из важнейших интегральных показателей, характеризующих вероятные последствия аварии на ЧАЭС. Особенность АИТ заключается в том, что заболевание развивается в течение ряда лет и характеризуется отсутствием клинической манифестации аутоиммунного процесса. Продолжительный дебют АИТ затрудняет своевременную клинико-лабораторную диагностику заболевания, а также назначение патогенетического лечения.

Согласно современным представлениям, аутоиммунный ответ может протекать как адаптивный ответ иммунной системы на измененные под воздействием различных факторов собственные антигены или, наоборот, как следствие нарушений центральных и периферических механизмов становления иммунологической толерантности. Существует несколько гипотез, которые объясняют патогенез аутоиммунных заболеваний ЩЖ. В настоящее время невозможно дать предпочтение ни одной из них. Наличие ряда факторов при развитии этих заболеваний подтверждает то, что в их патогенезе задействованы различные механизмы аутоиммунного процесса. Противоречивость иммунопатогенетических механизмов АИТ затрудняет дифференциальную диагностику этой тиреоидной патологии.

Длительное течение и относительная «доброкачественность» АИТ дает возможность выбрать это заболевание в качестве модели для изучения механизмов аутоиммунной агрессии против ЩЖ и разработки алгоритма лабораторного обследования контингента лиц, подвергшихся воздействию комплекса факторов радиационной аварии.

**Эпидемиологическое значение определения показателей тиреоидной системы  
у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС  
в отдаленный период после аварии**

Изучение функции ЩЖ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленные периоды после аварии (1993–2000 гг.) выявило у них довольно высокую частоту дисфункций и заболеваний щитовидной железы, обнаруживаемых при проведении гормонального скрининга, несмотря на то, что средние показатели содержания гормонов в периферической крови пациентов существенно не отличались от нормы (табл. 2.67).

Ведущим нарушением при этом являлся синдром «низкого  $T_3$ », который составил в 1993–1994 гг. — 20,6%; в 1995–1996 гг. — 18,4%; в 1997–1998 гг. — 7,2% случаев. Мониторинг гормонального фона по уровню общего  $T_3$  позволил считать, что имеется общая тенденция к его нормализации, вероятно, связанная с изменением периферической конверсии  $T_4$  в  $T_3$ .

Вместе с тем данные по частоте отклонений гормональных показателей от нормальных значений позволяют констатировать, что у обследованных ликвидаторов изменения носят устойчивый характер. Так, отклонения от референтных величин всех трех гормонов гипотазарно-тиреоидной системы ТТГ– $T_3$ – $T_4$  у ликвидаторов даже через 12 лет после аварии были выявлены в 22,8% случаев от общего количества обследованных.

Для обнаружения признаков аутоиммунной тиреоидной патологии, с учетом радиационного фактора и йодного дефицита, крайне важны разработка новых и усовершенствование существующих методов ранней диагностики и контроля эффективности лечения.

Нами получены и проанализированы результаты мониторингового обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по уровню тиреоидных аутоантител.

Показано, что частота выявления АтТГ в 1994 г. составила 5,7%; АтМТ — 1,4%. Наличие антитиреоидных антител сочеталось с высокой частотой латентного гипотиреоза и функциональных тиреоидных расстройств, что предполагало к развитию у ликвидаторов мелкоузловых зобов (эхографически верифицированная величина узла менее 1 см). В 1996 г. частота выявления антитиреоидных антител увеличилась и составила: АтТГ — 14%; АтМТ — 2%. На этот же период пришелся пик выявления

*Таблица 2.67*

**Содержание тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови ликвидаторов  
в отдаленные периоды после аварии на ЧАЭС**

Период обследования, годы	Число обследованных	$T_3$ , нмоль/л (1,2–3,1)	$T_4$ , нмоль/л (53–158)	ТТГ, мМЕ/л (0,23–3,4)
1993–1994	270	1,43 ± 0,21	107,2 ± 12,7	1,65 ± 0,57
1995–1996	260	1,32 ± 0,03	103,2 ± 6,3	1,49 ± 0,13
1997–1998	83	1,71 ± 0,63	117,7 ± 13,3	1,43 ± 0,26
1999–2000	57	1,65 ± 0,44	110,0 ± 9,4	1,45 ± 0,31

мелкоузловых зобов у ликвидаторов, уровень сывороточного ТГ превышал норму в два раза. Вместе с тем распространенность серопозитивного АИТ не отличалась от среднепопуляционной. В 1998 г. АтТГ были обнаружены у 20,4%; АтМТ — у 7,2%. В 2000 г. частота выявления АтТГ не увеличилась и составила 12%. Среди ликвидаторов с наличием АтТГ и/или АтМТ, АИТ верифицирован у 63% пациентов, что свидетельствует как о высокой степени соответствия установленных на основании клинических и лабораторных данных диагнозов, так и о диагностической значимости определения концентрации аутоиммунных антител.

В отдаленный период после аварии преобладает экспрессия АтТГ при отсутствии корреляционной связи с сывороточным ТГ.

Через 12–14 лет после участия в ликвидации аварии на ЧАЭС отмечено снижение частоты латентного гипотиреоза, функциональных тиреоидных расстройств до уровня, характерного для популяции. В то же время на фоне доминирующего эутиреоза и отсутствия АтТГ и АтМТ суммарная частота клинически верифицированной гиперплазии ЩЖ составила 39,4%. Преобладание гиперплазии ЩЖ на фоне отсутствия компенсаторной реакции со стороны гипофизарно-тиреоидной системы формирует определенную онконастороженность среди врачей по отношению к группе ликвидаторов.

Таким образом, определение «классических» тиреоидных антител при обследовании ликвидаторов является необходимым показателем диагностического лабораторного алгоритма верификации АИТ и позволяет формировать группы риска по тиреоидной патологии аутоиммунного генеза. Проведенное нами сопоставление результатов определения тиреоидных антител с данными ультразвукового исследования ЩЖ и тиреоидного гормонального фона у ликвидаторов в динамике после аварии на ЧАЭС не только имеет диагностическое значение при верификации АИТ, но и позволяет прогнозировать изменение тенденции к узлообразованию (по уровню АтТГ) и снижению гормоногенеза (по уровню АтМТ) у обследуемых.

Определение концентрации антител к антигенам ткани ЩЖ особенно важно проводить у пациентов с высокой частотой мелкоузловых зобов диаметром менее 1 см, к числу которых относится большинство из обследованных ликвидаторов, поскольку для такой категории пациентов нецелесообразно использовать ТАБ для оценки морфологической структуры ЩЖ и уточнения характера узловых образований, а также дифференциальной диагностики диффузных процессов, главным образом АИТ.

Индикация уровня АтТГ и АтМТ, а также концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ служит важным инструментом для лабораторного мониторинга, врачебного наблюдения и формирования групп риска по аутоиммунной патологии ЩЖ и необходимо как на первом этапе диагностики, динамическом наблюдении, так и при контроле за лечением соответствующих заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Развивающиеся при АИТ иммунокомплексные реакции могут вызывать ряд других заболеваний внутренних органов.

**Сочетание АИТ с другими соматическими заболеваниями у ликвидаторов  
в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС**

Аутоиммунный тиреоидит	Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, их сочетание	53%
	Дисциркуляторная энцефалопатия	51%
	Язвенная болезнь, гастродуоденит	46%
	Остеохондроз	43%
	Хронические неспецифические заболевания легких	25%

При изучении состояния здоровья 250 ликвидаторов 1986 г. с АИТ в отдаленные сроки после аварии было показано следующее сочетание болезней ЩЖ с другими соматическими заболеваниями (табл. 2.68).

***Измерение гормональных показателей у ликвидаторов  
с аутоиммунным тиреоидитом в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС***

Как отмечалось выше, наибольший процент заболеваемости АИТ среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС пришелся на работавших в зоне четвертого энергоблока в 1986 г. (йодный период аварии). В течение всего периода времени после аварии на ЧАЭС пострадавшие ликвидаторы с АИТ находились под постоянным наблюдением эндокринолога и получали соответствующее медикаментозное лечение.

В 2000 г. (через 14 лет после аварии) нами были обследованы 23 ликвидатора с АИТ, средний возраст пациентов составил  $50 \pm 0,4$  года.

При УЗИ выявлены мелкоузловые образования (диаметром менее 1 см) у 5 ликвидаторов, гиперплазия ЩЖ — у 3 человек и эхографическая норма — у 15 ликвидаторов.

У двоих обследованных ликвидаторов были обнаружены антитела к тиреоглобулину в диагностически значимом титре (концентрация АтТГ > 100 МЕ/мл), у одного из них — в сочетании с АтМТ (концентрация АтМТ > 30 МЕ/мл).

Данные по исследованию уровня тиреоидных гормонов и ТТГ у ликвидаторов с аутоиммунным тиреоидитом в зависимости от результатов УЗИ представлены в табл. 2.69.

Исходя из данных таблицы можно считать, что при мелкоузловых образованиях ЩЖ у мужчин-ликвидаторов с АИТ характерным является повышение уровня ТГ и снижение уровня ТТГ.

У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с эхографически верифицированным диффузным увеличением ЩЖ (зоб I, II степени) выявлен достоверно более низкий уровень общего и свободного тироксина в периферической крови по сравнению с другими группами обследованных ликвидаторов. При этом сывороточный уровень ТГ был достоверно ниже, чем в группе ликвидаторов с мелкими узловыми образованиями.



Средние величины концентраций гормонов ЩЖ и тиреоглобулина у ликвидаторов 1986 г. с эхографическим увеличением щитовидной железы и мелкоузловыми образованиями, обследованных в 2000 г.

Группы ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС	Гормон, ед. изм.			
	T <sub>3</sub> , нмоль/л (fT <sub>3</sub> , пмоль/л)	T <sub>4</sub> , нмоль/л (fT <sub>4</sub> , пмоль/л)	ТТГ, мМЕ/л	ТГ, нг/мл
Увеличение ЩЖ (n = 3)	1,52 ± 0,09 (7,14 ± 0,09)	82,5 ± 3,4 (10,17 ± 0,11)*	0,87 ± 0,05	11,3 ± 0,05
Мелкоузловые образования (n = 5)	1,54 ± 0,11 (7,56 ± 0,07)	102,5 ± 5,2 (16,5 ± 0,13)	0,72 ± 0,03**	58,4 ± 5,1*
Эхографическая норма (n = 15)	1,53 ± 0,09 (7,06 ± 0,13)	98,7 ± 3,4 (17,04 ± 0,16)	1,41 ± 0,07	16,67 ± 0,10

Примечания: \* различия между группами достоверны при  $P < 0,05$ ; \*\* различия с эхографической нормой достоверны при  $P < 0,05$ .

При проведении лабораторного исследования среди мужчин-ликвидаторов 1986 г. с установленным диагнозом АИТ наблюдается эутиреоидное состояние, антитела к антигенам ткани ЩЖ практически не циркулируют в периферической крови.

Таким образом, можно заключить, что при наличии клинических данных, обнаружение АтТГ и/или АтМТ свидетельствует об аутоиммунном тиреоидите. При верифицированном диагнозе, уровень антител к тиреоглобулину или микросомальной фракции тиреоцитов используют для мониторинга за лечением заболевания.

#### **Оценка функционального состояния щитовидной железы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС через 20 лет после катастрофы**

Необходимость исследования функции ЩЖ и ее морфологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС не вызывает сомнений с научной и практической точки зрения, так как окончательная оценка (с учетом длительного проспективного наблюдения) повреждающих воздействий ионизирующего излучения на щитовидную железу еще не дана. До настоящего времени необходим соответствующий мониторинг для этой категории лиц с использованием новых методов обследования.

С этой целью была проведена клинико-лабораторная оценка функционального и морфологического состояния щитовидной железы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с различными заболеваниями этого органа; цитологические, морфометрические, молекулярно-генетические исследования маркеров опухолевого процесса у больных с узловыми образованиями щитовидной железы; оценка влияния комплексного лечения больных с патологией щитовидной железы препаратами тироксина, йодомарина, а также коррекция нарушений микроэлементного состава крови.

#### **Протокол исследования:**

- клинический анализ крови, мочи;
- биохимический анализ крови (холестерин, глюкоза);
- ЭКГ;
- ТТГ, fT<sub>4</sub>, АТТГ, антитела к ТПО, ТГ, антитела к рТТГ гормона;
- анализ крови на содержание микроэлементов;

- УЗИ щитовидной железы;
- пункционная биопсия ЩЖ у больных с узловыми образованиями;
- цитологическое, морфометрическое и молекулярно-генетическое исследование полученного материала.

На основании проведенного клинического обследования группы ликвидаторов была установлена следующая структура заболеваний щитовидной железы:

- узловой нетоксический зоб — 16 случаев;
- диффузный нетоксический зоб — 11 случаев;
- аутоиммунный тиреоидит — 2 случая;
- гипотиреоз — 1 случай.

Двое из обследованных ранее были оперированы: один — по поводу узлового нетоксического зоба (произведена гемитиреоидэктомия). На момент обследования диагностирован рецидив узлового зоба.

Еще один пациент оперирован ранее по поводу диффузного токсического зоба. Произведена субтотальная резекция щитовидной железы. На момент обследования диагностированы узлы культуры железы, эутиреоидное состояние.

Результаты клинико-лабораторного обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС через 20 лет после катастрофы представлены в табл. 2.70.

Таблица 2.70

**Показатели уровня тиреоидных гормонов, тиреоглобулина и объема щитовидной железы в группе обследованных ликвидаторов ( $n = 30$ ) ( $M \pm m$ )**

ТТГ, мМЕ/л	fT <sub>4</sub> , пмоль/л	fT <sub>3</sub> , пмоль/л	Тиреоглобулин, нг/мл	Объем ЩЖ, мл
1,26 ± 0,15	16,4 ± 0,53	5,19 ± 0,11	31,42 ± 5,93	20,2 ± 2,2

Как следует из представленных выше данных, средние значения исследованных параметров были в пределах нормы.

Уровень антитиреоидных антител у 27 пациентов не превышал значений 20 и 10 МЕ/мл соответственно для антител к тиреоглобулину и к тиреопероксидазе. У троих ЛПА он был повышенным: у двух пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и у одного с узловым зобом. Последний ранее был оперирован по поводу диффузного токсического зоба.

Уровень антител к рецептору ТТГ у всех обследованных был в пределах нормы.

На следующем этапе были проанализированы данные у больных с узловым нетоксическим зобом (УНЗ) и диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) (табл. 2.71).

Таблица 2.71

**Показатели уровня тиреоидных гормонов, тиреоглобулина и объема щитовидной железы у больных с диффузным нетоксическим зобом и узловым нетоксическим зобом ( $M \pm m$ )**

Нозология	ТТГ, мМЕ/л	fT <sub>4</sub> , пмоль/л	fT <sub>3</sub> , пмоль/л	ТГ, нг/мл	Объем ЩЖ, мл
ДНЗ ( $n = 11$ )	1,42 ± 0,31	16,5 ± 1,18	5,06 ± 0,21	16,7 ± 6,28	15,3 ± 1,5
УНЗ ( $n = 16$ )	1,01 ± 0,11	16,06 ± 0,59	5,27 ± 0,14	38,7 ± 8,7	23,2 ± 3,3

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что достоверных различий в уровнях ТТГ, свободных Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> в группе больных с диффузным нетоксическим и узловым зобом нет. В то же время выявлены достоверные различия в уровне тиреоглобулина, содержание которого у больных с узловым зобом превышает в два с лишним раза по отношению к аналогичному показателю у больных с диффузным нетоксическим зобом, но средние показатели ТГ не выходят за пределы нормы. Объем щитовидной железы также больше у больных с узловым нетоксическим зобом.

Индивидуальный анализ показателей тиреоглобулина у больных с узловым зобом позволил выделить группу больных, у которых его значения превысили нормальные показатели. В табл. 2.72 приведены данные по группе больных с узловым нетоксическим зобом с нормальными показателями тиреоглобулина и со значительным его превышением.

Полученные данные свидетельствуют о том, что достоверных различий в уровне тиреоидных гормонов (за исключением тенденции к снижению уровня ТТГ) в группе больных с повышенным уровнем тиреоглобулина не выявлено.

Таблица 2.72

**Показатели уровня тиреоидных гормонов и объема щитовидной железы у ликвидаторов с узловым нетоксическим зобом с нормальным и повышенным уровнем тиреоглобулина ( $M \pm m$ )**

ТГ, референтный диапазон 0–50 нг/мл	ТТГ, мМЕ/л	fT <sub>4</sub> , пмоль/л	fT <sub>3</sub> , пмоль/л	Объем ЩЖ, мл
85,7 ± 15,3 (n = 7)	0,88 ± 0,17	16,7 ± 1,3	5,1 ± 0,2	37,8 ± 7,74
32,4 ± 7,8 (n = 4)	1,01 ± 0,11	16,06 ± 0,59	5,27 ± 0,14	23,2 ± 3,3

Повышенный уровень тиреоглобулина в этой группе обследованных сопровождался значительным увеличением объема железы — до 37,8 мл. Другой особенностью явилось то, что именно в группе больных с высоким уровнем тиреоглобулина и увеличенным объемом щитовидной железы преобладал зоб с множеством узлов (от 3 до 9).

Полученные результаты обследования дают основание полагать, что между выявленными данными имеется взаимосвязь, характер которой требует уточнения.

В настоящем исследовании изучены уровни жизненно-важных микроэлементов в крови ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Состояние йоддефицита выявлено у 70% обследованных ликвидаторов. Йоддефицит у больных с узловыми формами зоба установлен у 11 человек (69%) и у 6 больных с диффузным нетоксическим зобом (54%).

Уровень селена снижен у 70% ликвидаторов. Каких-либо корреляций с уровнем тиреоидных гормонов, тиреоглобулином и объемом щитовидной железы во всех группах больных в зависимости от содержания йода и селена в крови не выявлено.

У значительного числа обследованных ликвидаторов выявлено снижение уровня кальция в крови, цинка, магния; превышение содержания свинца, алюминия.

Анализ этих данных свидетельствует о том, что превышение концентрации в крови солей тяжелых металлов у обследованных в основном связано с последующей после аварии производственной деятельностью, табакокурением.

9 пациентам была произведена тонкоигольная пункционная биопсия. По результатам цитологического заключения во всех препаратах выявлен коллоидный зоб, который является доброкачественным образованием. Показанием к хирургическому лечению при подобных цитологических заключениях нет. 7 пациентам пункция не выполнена в связи с небольшими размерами узлов (0,7–0,5 см).

7 образцов, содержащих клеточный материал, полученный при тонкоигольной пункционной биопсии щитовидной железы, были подвергнуты молекулярно-генетическому исследованию с использованием центромерной пробы к хромосоме 11 (FISH-диагностика).

FISH-диагностика — это метод молекулярной цитогенетики, который позволяет проводить диагностику злокачественных новообразований различной локализации. Так как в основе процесса малигнизации лежат генетические нарушения, регистрация первичных генетических изменений представляет собой способ самой ранней диагностики онкологических заболеваний и предраковых состояний. Методами молекулярной цитогенетики патологические клетки могут быть выявлены тогда, когда изменения еще не проявляются на цитологическом и гистологическом уровнях.

Применение данных методов представляется особенно важным при обследовании такой категории пациентов, как ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Эти лица подверглись облучению в диапазоне малых доз, последствия которого для состояния здоровья до настоящего времени окончательно не ясны.

Результаты исследования:

1. Б-ой П. — 50 клеток нет патологии FISH.
  2. Б-ой Е. — не менее 50 клеток — нет патологии FISH.
  3. Б-ной Ф. — 12 клеток с моносомией (9,76% моносомий) и 111 нормальных клеток.
  4. Б-ой Т. — 9 клеток с моносомией (2,7%), 3 клетки с трисомией (0,9%), 7 клеток с тетрасомией (2,1%), 305 — нормальных.
  5. Б-ой З. — 1 клетка с тетрасомией (2,44%), 3 клетки — трисомия (0,44%), 9 клеток тетрасомия (1,97%), 435 нормальных клеток.
  6. Б-ой Г. — 4 клетки моносомия (2,19%), 15 нормальных клеток.
  7. Б-ая Б. — 1 клетка трисомия, 4 клетки моносомия, 15 нормальных клеток.
- Долю аномалий не вычисляли из-за недостаточного числа клеток.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости динамического наблюдения за обследованными больными, у которых по данным цитологического исследования выявлен коллоидный зоб, а по данным молекулярно-генетических исследований выявлены хромосомные нарушения.

### *Лечение*

1. В связи с выявленными нарушениями по показаниям была назначена терапия L-тироксином с целью нормализации функции щитовидной железы.

2. По результатам микроэлементного анализа крови каждому больному были даны соответствующие диетические рекомендации.

- Больным с йоддефицитом назначен йодомарин в дозе 50–100 мкг в сутки.
- Больным с выявленным дефицитом кальция, цинка, магния, меди был назначен кальцемин адванс.

3. Пациентам с избыточным содержанием солей тяжелых металлов был назначен натальгин.

В связи с полученными данными цитогенетического исследования пациенты с хромосомными нарушениями в щитовидной железе были консультированы хирургом-эндокринологом для решения вопроса о хирургическом лечении.

Адекватная оценка результатов проведенного лечения в настоящее время может касаться только уровня тиреоидных гормонов и ТТГ, метаболизм которых удается наладить в течение 1–3 месяцев с момента назначения тиреоидных гормонов и йодомарина.

Что же касается выявленных нарушений микроэлементного анализа, то требуется более длительный период времени для оценки результатов его коррекции.

Анализ полученных первых результатов молекулярно-генетических исследований в клетках щитовидной железы требует дальнейшего осмысления, сравнения с гистологическими заключениями, полученными после оперативного вмешательства.

### *Показатели иммунитета у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с аутоиммунным тиреозитом*

У ликвидаторов с диагнозом аутоиммунный тиреозит через 14 лет после аварии на ЧАЭС количество лейкоцитов периферической крови соответствовало норме, отсутствовали относительная и абсолютная лимфопения; так, количество лимфоцитов составляло  $32,5 \pm 8,4\%$ , или в абсолютных значениях  $1789 \pm 346$  в 1 мкл. Относительное количество зрелых Т-лимфоцитов и их фенотипических вариантов (Т-хелперов и специфических цитотоксических лимфоцитов) также не выходило за пределы нормативных значений, но прослеживалась тенденция к снижению этих показателей. Зрелые Т-лимфоциты (CD3+) составляли  $54,5 \pm 5,2\%$ , Т-хелперы (CD4+) —  $30,8 \pm 3,5\%$ , Т-киллеры (CD8+) —  $24,6 \pm 2,92\%$ , в абсолютных значениях соответственно  $1030 \pm 350$ ,  $596 \pm 258$  и  $469 \pm 202$ . Иммунорегуляторный индекс равнялся  $1,2 \pm 0,3$ . Популяция В-клеток (CD20+) составляла  $17,6 \pm 3,15\%$ , или в абсолютных значениях  $331 \pm 150$  в 1 мкл. Естественные киллеры (CD16+), осуществляющие неспецифическую цитотоксическую функцию, составляли  $18,25 \pm 1,9\%$ , или  $348 \pm 145$  в 1 мкл. В периферической крови не были выявлены лимфоциты, характеризующиеся наличием или отсутствием двойных дифференцировочных антигенов (CD3+CD4+CD8+), (CD3+CD4–CD8–), к популяции которых, по данным литературы, относятся аутореактивные клоны Т-лимфоцитов, несущие специфический рецептор TCR к антигенам собственных тканей и наличие которых в периферической крови свидетельствует о нарушении дифференцировки Т-лимфоцитов, то есть срыве центрального механизма иммунологической толерантности при клональной селекции в тимусе. Количество лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих низкоаффинный рецептор к интерлейкину-2 (ИЛ-2) — ростовому фактору, необходимому для пролиферации специфических клонов Т- и В-лимфоцитов, составляло  $20,9 \pm 4,35\%$ , или  $390 \pm 166$  в 1 мкл, характеризовалось тенденцией к увеличению этой субпопуляции лимфоцитов. Количество лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации — общий эпитоп антигенов HLA II класса, участвующих в представлении экзо- и эндоантигенов, составляло  $22,0 \pm 2,3\%$  ( $431 \pm 176$  в абсолютных значениях) и значимо не превышало количество В-лимфоцитов крови, что косвенно свидетельствовало об отсутствии на момент обследования активации иммунного ответа. Количество лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу CD95+ составляло  $27,72 \pm 3,92\%$ , или  $422 \pm 235$  в 1 мкл.

В обследованной группе пациентов не наблюдалось увеличения спонтанной продукции и повышенного содержания в сыворотке ИЛ-1 $\beta$ , однако имело место увеличение спонтанной продукции антагониста рецептора интерлейкина-1 $\alpha$ ,  $\beta$ . Индуцированная продукция ростового фактора интерлейкина-2, продуцируемого Т-хелперами 1 типа, равнялась  $10,17 \pm 5,02$  пг/мл и была ниже средних значений этого показателя в здоровой популяции ( $27,7 \pm 6,4$ ). В исследуемой группе пациентов наблюдалась высокая спонтанная продукция ИФН $\gamma$  ( $181,4 \pm 87,5$ ). ИФН $\gamma$ , основными продуцентами которого являются Т-хелперы 1 типа и натуральные киллеры, способен усиливать экспрессию антигенов HLA и транспортных белков, необходимых для представления антигена, то есть способствует наиболее эффективному представлению антигена Т-лимфоцитам, несущим специфический TCR к аутоантигенам. У ликвидаторов с АИТ имела место высокая спонтанная продукция интерлейкина-6, гиперпродукция которого, по данным литературы, рассматривается как периферический механизм восстановления иммунологической толерантности, обуславливающий феномен «конечной дифференцировки» — уменьшение аутореактивного клона В-лимфоцитов путем ускорения процесса дифференцировки их в плазматические клетки, и как следствие — снижение синтеза аутоантител. У ликвидаторов с АИТ через 14 лет после аварии сохраняется высокое содержание в сыворотке провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ .

Выявленные изменения в иммунной системе можно рассматривать как неустойчивое равновесие факторов, поддерживающих аутоиммунный процесс (высокий уровень спонтанной продукции интерферона  $\gamma$ , высокое содержание в сыворотке ФНО- $\alpha$ ) и факторов, направленных на восстановление иммунологической толерантности (высокий уровень спонтанной продукции ИЛ-6, ИЛ-1 $\alpha$ ,  $\beta$ -рецепторного антагониста, низкая индуцированная продукция ИЛ-2).

Алгоритм исследования иммунологических показателей у ликвидаторов с АИТ должен включать следующие основные методы:

1. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с исследованием:

- активированных Т-лимфоцитов (CD3+ HLAII+);
- активированных В-лимфоцитов (CD20+ HLAII+);
- аутореактивных клонов Т-лимфоцитов (CD3+ CD8+ CD4+ или CD3+ CD8– CD4–) и В-лимфоцитов (CD20+ CD5+).

2. Определение спонтанной и индуцированной продукции и содержания в сыворотке ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , антагониста рецептора ИЛ-1 $\alpha$ ,  $\beta$ .

Из дополнительных методов целесообразно рекомендовать:

- Определение количества специфических клеток-эффекторов, несущих двойные маркеры (CD8+ CD95+ и CD8+ CD95L+).
- Определение количества неспецифических клеток-эффекторов (CD16+CD95+ и CD16+ CD95L+).

### *Заключение*

Современные методы лабораторного анализа имеют большое значение для диагностики и оценки прогноза развития патологии щитовидной железы. Назначение и оценка результатов лабораторных исследований должны проводиться в строгом

соответствии с предполагаемым диагнозом и данными тщательного клинического обследования больных. Комплексное исследование с применением гормональных, иммунологических и молекулярно-генетических исследований будет способствовать раннему выявлению рака щитовидной железы у пострадавших при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

## Литература

*Абросимов А.Ю.* Сравнительный анализ папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков, родившихся до и после Чернобыльской аварии // Мед. радиология и рад. безопасность. — 2008. — Т. 53. — № 1. — С. 22–30.

*Абросимов А.Ю.* Морфология папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков России, родившихся до и после Чернобыльской аварии. Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. Мат-лы Международного научного форума. — СПб., 2009. — С. 3–5.

*Александрин С.С., Алиева Н.А., Астафьев О.М. и др.* Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Под ред. А. М. Никифорова. — СПб.: БИНОМ, 2002. — 304 с.

*Астахова Л.Н.* Состояние тиреоидной системы и особенности формирования ее патологии у населения БССР, подвергшегося воздействию радионуклидов йода в связи с аварией на Чернобыльской АЭС // Здравоохр. Беларус. — 1990. — № 1. — С. 11–16.

*Галстян И.А., Гуськова А.К., Надежина Н.М.* Последствия облучения при аварии на ЧАЭС: анализ клинических данных // Мед. радиология и рад. безопасность. — 2007. — Т. 52, № 4. — С. 5–13.

*Герасимов Г.А.* Лабораторные методы в диагностике заболеваний щитовидной железы // Клин. лаб. диагностика. — 1998. — Т. 44, № 6. — С. 25–32.

*Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф.* Радиационная эндокринология. — М.: Медицина, 1993. — 208 с.

*Дедов В.И., Дедов И.И.* Чернобыль: радиоактивный йод — щитовидная железа. — М., 1996. — 236 с.

*Кандрор В.И.* Современные проблемы тиреологии // Пробл. эндокр. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 3–8.

*Кандрор В.И., Панков Ю.А., Крюкова И.В. и др.* Определение антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции тиреоцитов и его клинико-диагностическое значение // Метод. письмо. — М.: Мультигест, 1996. — 13 с.

*Касаткина Э.П., Шилин Д.Е.* Радиационная патология щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 4. — С. 24–29.

*Коваленко А.Н., Афанасьева Д.Е., Самойлова А.А. и др.* Введение в радиационную тиреологию. — Киев, 2006, — 615 с.

*Петунина Н.А., Герасимов Г.А.* Аутоиммунный тиреоидит. Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // Пробл.эндокр. — 1997. — № 4. — С. 30–35.

*Пинчера А., Молинато З., Агатэ Л. и др.* Лечение и протокол ведения радиационно-индуцированного рака щитовидной железы // Междунар. журн. радиац. мед. — 1999. — № 3–4. — С. 35–43.

*Рафибекоев Д.С., Калинин А.П.* Аутоиммунный тиреоидит. — Бишкек, 1996. — 158 с.

*Томашевский И.О., Колосков С.А., Митоян М.Р. и др.* Рентгенофлюоресцентный анализ интратиреоидного стабильного йода в оценке функции щитовидной железы // Мед. радиология и рад. безопасность. — 2007. — Т. 52. — С. 28–34.

*Томашевский И.О., Кузовлев О.П., Зарьков К.А. и др.* Определение функции щитовидной железы по концентрации интратиреоидного йода // Мед. радиол и рад. безопасность. — 2007. — Т. 52, № 3. — С. 25–33.



Чебан А.К., Дехтярева О.С., Копылова О.В. и др. Реализация стохастических и нестохастических эффектов облучения щитовидной железы в течение 5 лет после аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. АМН СССР.

Шилин Д.Е. Исследование антитиреоидных антител и тиреоглобулина в диагностике и контроле терапии заболеваний щитовидной железы // Лаборатория. — 1998. — № 11. — С. 3–6.

Харченко В.П., Котляров П.М., Фомин Д.К., Михеева Н.В. Двухиндикаторная радионуклидная диагностика злокачественных заболеваний щитовидной железы // Мед. радиология и радиационная безопасность. — 2007. — Т. 52, № 5. — С. 51–54.

Hallquist A., Hardell L., Degerman A. et al. Medical diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk for thyroid cancer: a case-control study // Eur.J. Cancer Prev. — 1994. — Vol. 3. — P. 259–267.

Ron E., Modan B., Preston D. et al. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood // Radiat. Res. — 1989. — Vol. 120. — P. 516–531.

UNSCEAR: Sources, Effects of Ionizing Radiation. — United Nations, New York, 1988.

UNSCEAR: Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. — United Nations, New York.

### **2.6.3. Андрогенный дефицит и эректильная дисфункция ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС**

Проблема возрастного гипогонадизма мужчин, да и сам термин, у которого есть несколько синонимов — андрогенный дефицит, андропауза, мужской климакс, пока мало известны врачам. Современное определение этого понятия было выработано в 2008 г. в «Рекомендациях по диагностике, лечению и мониторингу позднего гипогонадизма у мужчин», разработанных Международным обществом андрологов (ISA) и рядом других международных сообществ экспертов по данной проблеме (Wang C. et al., 2008). *Возрастной гипогонадизм мужчин — это клинико-биохимический синдром, связанный с немолодым возрастом и характеризующийся симптомами дефицита циркулирующего в крови тестостерона (снижения его концентрации ниже референтных значений, характерных для молодых мужчин).*

Возрастной гипогонадизм вызывает ряд серьезных системных расстройств, ухудшает качество жизни больных и, что очень важно, сопряжен с повышенными рисками развития ишемической болезни сердца (Smith G.D. et al., 2005), смерти от сердечно-сосудистых осложнений (Rosén T., Bengtsson B.A., 1990), а также смерти от совокупности причин (Хирманов В.Н., Гурчин А.А., 2008; Laughlin G.A. et al., 2008; Shores M.M. et al., 2006). Наиболее типичным клиническим симптомом является снижение полового влечения. Другие признаки (для постановки диагноза достаточно хотя бы одного из них при наличии ранее названных двух основных): эректильная дисфункция, снижение массы и тонуса мышц, туловищное ожирение, деминерализация костей и остеопороз, снижение жизненного тонуса и депрессивное настроение (Хирманов В.Н., Гурчин А.А., 2008; Wang C. et al., 2008).

Для упрощения и объективизации клинической диагностики андрогенного дефицита разработаны специальные методы, основанные на опросе пациентов. Наиболее апробирована анкета AMS (Aging Males' Symptoms, симптомы старения мужчины) (табл. 2.73). Ответы на вопросы анкеты позволяют выявить психологические, соматические и сексуальные расстройства, связанные с гипогонадизмом.

Анкета AMS (Aging Males' Symptoms, симптомы старения мужчины) — диагностическое средство, позволяющее заподозрить возрастную гипогонадизм

Симптомы	Выраженность симптомов				
	нет	выражен слабо	выражен умеренно	выражен отчетливо	резко выражен
Баллы ⇒	1	2	3	4	5
1. Ухудшение общего самочувствия и состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)					
2. Боли в суставах и мышечные боли (боли в нижней части спины, боли в суставах, в пояснице, боли по всей спине)					
3. Повышенная потливость (приступы внезапного усиленного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)					
4. Проблемы со сном (грудное засыпание, прерывистый сон, раннее пробуждение, усталость, плохой сон, бессонница)					
5. Повышена потребность во сне, частое ощущение усталости					
6. Раздражительность (ощущение агрессивности, раздражение по пустякам, уныние)					
7. Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)					
8. Тревожность (приступы паники)					
9. Физическое истощение/ упадок жизненных сил (снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимостью заставлять себя проявлять активность)					
10. Снижение мышечной силы (слабость)					
11. Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливости, отсутствие стимулов, колебания в настроении, чувство бесполезности)					
12. Ощущение, что пройден уже жизненный пик					
13. Опустошенность, ощущение, что «дошел до ручки»					
14. Уменьшение роста боролды					
15. Снижение епособности и частоты сексуальных отношений					
16. Снижение количества утренних эрекции					
17. Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)					

Заполняя анкету, пациент отмечает симптомы, наблюдаемые у него в настоящее время, и их тяжесть (оценивают в баллах, подсчитывают сумму баллов). Проявления дефицита андрогенов считаются невыраженными при количестве баллов от 17 до 26, слабо выраженными — от 27 до 36 баллов, средней выраженности — от 37 до 49, выраженными — при сумме баллов более 50. Опросный метод распознавания гипогонадизма не является окончательным. Верификация диагноза и особенно принятие решения о целесообразности лекарственной заместительной терапии возможны только на основании оценки концентрации тестостерона в крови.

Гормон тестостерон циркулирует в плазме крови в виде трех фракций: 1) гормон в соединении с альбумином; 2) гормон в соединении с глобулином, связывающим половые гормоны; 3) свободный (биологически доступный) гормон. Именно свободный тестостерон проявляет биологическую активность, и его концентрация в крови наиболее точно отражает клиническую ситуацию. Однако в большинстве клинических лабораторий проводят определение лишь параметра общей концентрации тестостерона (смесь этих фракций гормона) (Wang C. et al., 2008).

Возрастной гипогонадизм является не только потенциально опасной, но и довольно распространенной патологией и отмечается в зависимости от особенностей популяции и критериев диагноза у 6–22% взрослых мужчин (Gurbuz N. et al., 2008; Агаџо А.В. et al., 2007). Надежные сведения, характеризующие истинную распространенность гипогонадизма в популяции ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, отсутствуют. Что же касается выборки участников ликвидации последствий аварии (получивших облучение в малых дозах — 5–30 сЗв) — мужчин в возрасте от 40 до 75 лет, поступавших в 2007–2009 гг. для профилактического обследования в клинику ВЦЭРМ, то клинические проявления возрастного гипогонадизма были выявлены в 91% случаев. Причем почти у половины пациентов (47%) они были представлены в резко выраженной форме (рис. 2.46).

В то же время биохимические признаки выраженного гипогонадизма, т. е. снижение общей концентрации тестостерона ниже возрастной референтной нормы, выявлены в разных возрастных группах в 16–24% случаев (в зависимости от возраста пациентов) (табл. 2.74). В исследованной группе больных средний показатель концентрации тестостерона в крови [(15,1–15,7) нмоль/л] был очень близок к нижней границе референтного значения в 12 нмоль/л (Дрыгина Л.Б. и др., 2008).

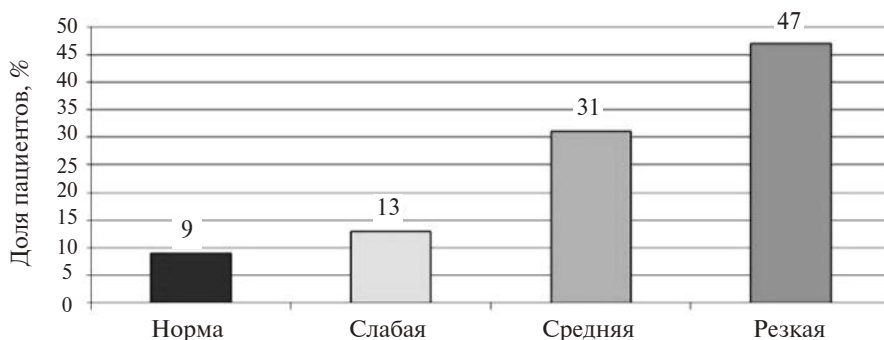


Рис. 2.46. Частота и выраженность (по шкале AMS) клинических симптомов гипогонадизма у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Таблица 2.74

**Биохимические показатели андрогенного статуса у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (в возрастных группах)**

Показатель	Возраст, лет		
	45–50	51–60	61–70
Количество пациентов	12	38	15
Общая концентрация тестостерона в крови, нмоль/л, $M \pm m$	$15,7 \pm 0,5$	$15,1 \pm 0,8$	$15,1 \pm 0,6$
Доля больных (%) с выраженным андрогенным дефицитом (общая концентрация тестостерона в крови менее 12,0 нмоль/л)	16,7	20	23,7

Этиология — мало изученный и недостаточно систематизированный аспект возрастного гипогонадизма у мужчин. Частая встречаемость гипогонадизма у ликвидаторов заставляет думать о причастности облучения в малых дозах к развитию гипогонадизма как фактора, отягощающего риск развития возрастного гипогонадизма за счет лучевой травмы гонад, вырабатывающих тестостерон. В то же время не вызывает сомнений, что важнейшей детерминантой гипогонадизма является возраст (Дрыгина Л.Б. и др., 2008; Gurbuz N. et al., 2008; Montorsi F., Oettel M., 2005; Araujo A.V. et al., 2007). После 40 лет у мужчин продукция тестостерона постепенно снижается, так что его общая концентрация в крови ежегодно уменьшается в среднем более чем на 1,6% (Montorsi F., Oettel M., 2005). Однако сроки начала, темпы этой инволюции варьируют индивидуально и, кроме того, они существенно различаются в разных возрастных интервалах. Наиболее вероятно снижение продукции тестостерона в 5–6-м десятилетиях жизни и позже (рис. 2.47). Именно в этом возрасте пребывают сейчас большинство из ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

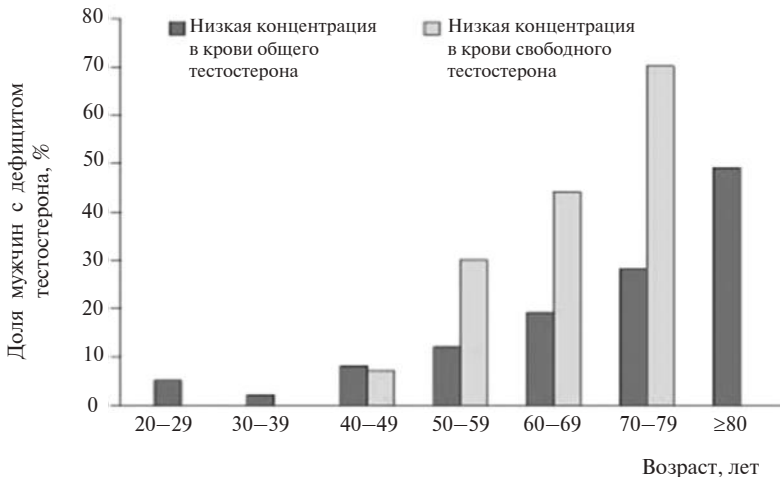


Рис. 2.47. Частота снижения концентраций общего и свободного тестостерона в плазме крови мужчин в зависимости от возраста (Kushiro T. et al., 2005)

Кроме того, вероятность дефицита тестостерона значительно больше при наличии нарушений чувствительности к инсулину, сахарного диабета и избыточной массы тела (Hall S.A. et al., 2008; Kushiro T. et al., 2005; Laughlin G.A. et al., 2008; Chandel A. et al., 2008). Причинно-следственные взаимоотношения между этими явлениями — гипогонадизмом, с одной стороны, и, с другой стороны, нарушением углеводного обмена и ожирением до конца не исследованы, вероятно, это взаимное потенцирование.

Развитию гипогонадизма может способствовать и патология печени, причем не только вирусной или алкогольной этиологии, но также и жировой гепатоз, присущий метаболическому синдрому и сахарному диабету. Это связано с тем, что большая или меньшая доля циркулирующего в крови тестостерона прочно связана со специфическим белком, вырабатываемым в печени, — *глобулином, связывающим половые гормоны*. Гипогонадизм обусловлен не столько снижением общего содержания в крови тестостерона, сколько его свободной, биодоступной фракции. Ее доля уменьшается не только вследствие названных заболеваний печени, но и с увеличением возраста. Продукция этого связывающего глобулина печенью увеличивается на 1,6% в год, поэтому в итоге концентрация свободного тестостерона снижается на целых 2–3% в год (Year B.V. et al., 2007; Montorsi F., Oettel M., 2005).

Наиболее характерные проявления возрастного гипогонадизма — это снижение полового влечения и эректильная дисфункция. Эректильная дисфункция — это устойчивая, частичная или полная утрата способности к эрекции полового члена, достаточной для совершения полового акта. Следует подчеркнуть, что при этом заболевании не только страдает сексуальная функция, но и существенно ухудшаются физическая, умственная, эмоциональная составляющие качества жизни, а также ощущение жизненных сил и здоровья в целом (Kushiro T. et al., 2005). Более того, возникновение эректильной дисфункции часто выступает предвестником развития в ближайшее время сердечно-сосудистых осложнений (рис. 2.48).

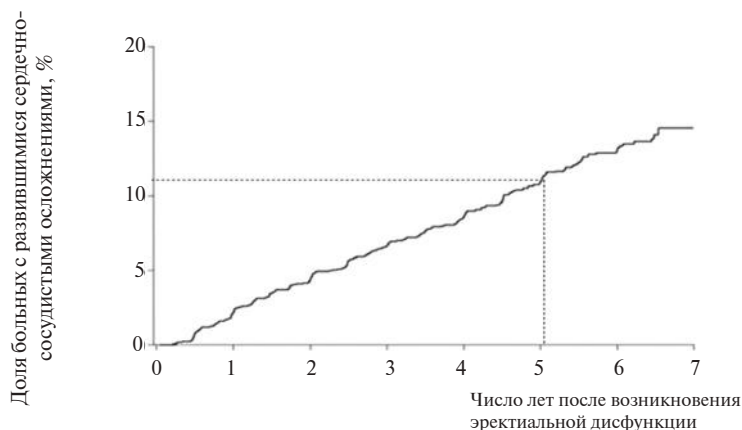


Рис. 2.48. Частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие годы после появления эректильной дисфункции по данным исследования Prostate (Thompson I.M. et al., 2005)

У больных с умеренной или тяжелой эректильной дисфункцией относительный риск возникновения тяжелых форм ИБС в течение 10 лет выше на 65%, а инсульта — на 43% выше, чем у аналогичных пациентов без эректильной дисфункции (Ponholzer A. et al., 2005). Наконец, необходимо подчеркнуть, что результаты ряда проспективных наблюдений (Swedish study, Duke longitudinal study, Caerphilly cohort study) свидетельствуют о том, что у мужчин с низкой сексуальной активностью или рано утративших ее значительно повышен риск смерти. Итак, эректильную дисфункцию следует рассматривать в качестве серьезного широко распространенного заболевания, вовлеченного в сердечно-сосудистый континуум (Хирманов В.Н., 2005).

Выявление и оценку тяжести эректильной дисфункции облегчает использование специальных диагностических анкет, в частности опросника для оценки индекса эректильной функции (Международный индекс эректильной функции МИЭФ-5). Анкета включает 5 вопросов, по результатам ответов на которые можно оценить не только эректильную функцию, но и оргазмическую функцию, сексуальное желание, сексуальную и общую удовлетворенность пациентов (табл. 2.75).

Состояние эректильной функции оценивают по ответам на 1–5-й вопросы. Ответы на каждый из вопросов оценивают по 5-балльной шкале, где 0 и 1 означает низкую частоту или способность, а 5 — высокую частоту или способность. При анализе ответов на вопросы теста количество баллов суммируют и на основании полученной суммы оценивают состояние эректильной функции. Сумма баллов 21–25 свидетельствует об отсутствии эректильной дисфункции, легкую степень эректильной дисфункции диагностируют при сумме баллов 16–20, умеренную — при 11–15 баллах, тяжелую — при 5–10 баллах.

У обследованных нами ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС эректильная дисфункция встречалась чрезвычайно часто. Она отсутствовала лишь в 7% случаев, была умеренно тяжелой или тяжелой в 43% случаев, легкой или умеренно легкой — в 51% случаев (рис. 2.49).

В то же время, по данным популяционных исследований, частота данной половой дисфункции варьирует от 15 до 50%, причем примерно в 10% случаев она представлена в тяжелой форме. Вероятность этого значительно увеличивается с возрастом.

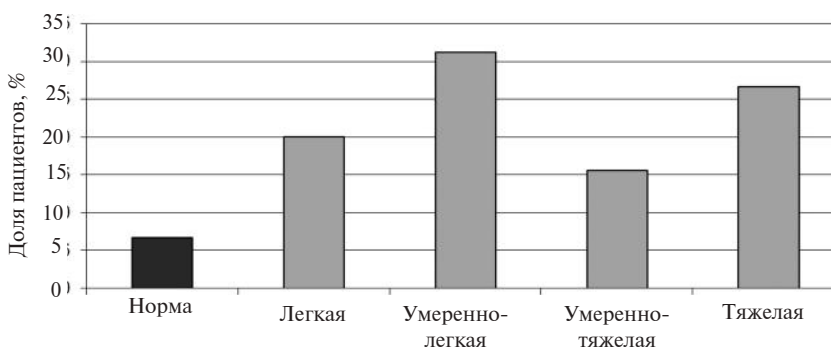


Рис. 2.49. Частота и выраженность эректильной дисфункции (по шкале МИЭФ-5)

Опросник для оценки эректильной функции (Международный индекс эректильной функции МИЭФ-5)

	—	Очень низкая	Низкая	Средняя	Высокая	Очень высокая
1. Как Вы оцениваете степень Вашей уверенности в том, что сможете достичь и удержать эрекцию?	0	1	2	3	4	5
2. Когда при сексуальной стимуляции у Вас возникла эрекция, как часто она была достаточной для введения полового члена во влагалище?	Сексуальной активности не было	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
3. При половом акте как часто Вам удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена во влагалище?	0	1	2	3	4	5
4. При половом акте было ли Вам трудно сохранять эрекцию до завершения полового акта?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
5. При половом акте было ли Вам трудно сохранять эрекцию до завершения полового акта?	0	1	2	3	4	5
6. При попытках совершить половой акт часто Вы были удовлетворены?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в 50% случаев)	Иногда (примерно в 50% случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в 50% случаев)	Почти всегда или всегда



Наиболее часто эректильная дисфункция впервые проявляется как и возрастной гипогонадизм в 5–6-м десятилетиях жизни — в таких случаях говорят о возрастной эректильной дисфункции (ARED, aging related erectile dysfunction). Итак, поразительно, что и метаболический синдром, и гипогонадизм обычно манифестируют почти одновременно.

Для понимания причин, механизмов развития и особенно возможностей лечения эректильной дисфункции необходимо знать, какие физиологические механизмы лежат в основе эрекции. Ей обычно предшествует сексуальное влечение, его поддержание — результат специфического действия тестостерона на специфические зоны головного мозга, поэтому возбуждение, по своей сути, является эмоционально-психическим. Влечение приводит к сексуальному возбуждению, которое передается из головного мозга по проводящим путям в спинной мозг и далее к окончаниям пещеристых нервов в стенках ветвей одноименных артерий и в трабекулах пещеристых тел, тех именно структур полового члена, которые и обеспечивают его эрекцию. Следует отметить, что тестостерон обеспечивает объем и структурно-функциональную интегральность ткани полового члена, включая иннервацию, плотность терминальных нервных окончаний, а также интенсивность выработки в них нейромедиаторов. Часть волокон пещеристых нервов не являются ни симпатическими (адренергическими), ни парасимпатическими (холинергическими) нервами. Медиатором в этих нервных окончаниях служит не норадреналин и не ацетилхолин, а оксид азота (NO). Причем тестостерон «заведует» экспрессией двух ферментов, играющих важную роль в возникновении и поддержании эрекции: фосфодиэстеразы 5-го типа и NO-синтазы — фермента, обеспечивающего продукцию оксида азота.

Выделившийся в качестве нейромедиатора NO проникает через мембраны гладкомышечных клеток и активирует в них гуанилатциклазу, что приводит к усиленному образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В итоге изменяются проницаемость ионных каналов и внутриклеточные концентрации ионов, а гладкомышечные клетки расслабляются.

Релаксация гладкой мускулатуры стенок пещеристых артерий означает расширение их внутреннего просвета, что способствует увеличению притока крови. Расслабление же гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел приводит к увеличению их объема, а также — к компрессии ими подболобочечных дренирующих вен, т. е. к затруднению оттока крови из самих пещеристых тел. Таким образом, половой член заполняется кровью и увеличивается в объеме. Это означает начало эрекции.

Нарастание и поддержание эрекции связано с включением дополнительного резерва. Увеличение кровотока в половом члене сопровождается раскрытием исходно спавшихся артерий. Растяжение потоком крови их эндотелиальных клеток (покрывают внутреннюю поверхность сосудов), а также эндотелиоцитов, выстилающих трабекулы пещеристых тел, приводит к усиленному выделению из этих клеток оксида азота. В этом случае NO выступает в качестве локального гормона. Его эффектом, возникающим посредством описанных уже молекулярных механизмов (т. е. с участием циклического гуанозинмонофосфата), является дополнительная релаксация гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел, а также самих артерий. Этим обеспечивается достижение максимальной эрекции.

Установлен и молекулярный механизм подавления эрекции. Он связан с расщеплением цГМФ ферментом фосфодиэстеразой (ФДЭ). Она имеет множество специфичных для разных тканей и органов разновидностей. В ткани пещеристых тел представлена главным образом ФДЭ 5-го типа (ФДЭ<sub>5</sub>). Именно это звено регуляции стало в последнее время объектом успешных фармакологических вмешательств с целью коррекции эректильной дисфункции.

Когда-то предполагалось, что импотенция имеет, как правило, психогенную природу. Однако еще в 1993 г. эксперты Национального института здоровья США пришли к заключению, что в абсолютном большинстве случаев (примерно в 75%) в основе эректильной дисфункции лежат поражения сосудов. В последнее время было уточнено, что заболеваемость этой патологией в целом, особенно у молодых мужчин, в преобладающем большинстве случаев связана с множеством факторов риска, часто сочетающихся и взаимосвязанных. Таковыми являются возраст, сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, психическая депрессия и относительно низкий уровень образования. Очевидно, что почти каждый из них (включая депрессию) одновременно является фактором риска сердечно-сосудистой патологии и смертности (табл. 2.76). Поэтому не удивительно, что наличие сердечно-сосудистого заболевания само является важным фактором риска развития эректильной дисфункции. Существуют и доказательства обратной зависимости, что позволяет рассматривать ее как вероятный предвестник скрыто протекающего сосудистого поражения сердца, артериальной гипертензии и сахарного диабета.

В последние годы не только произошли радикальные перемены в представлениях о природе эректильной дисфункции и возрастного гипогонадизма, но и достигнуты большие успехи в их коррекции. В первичной профилактике и лечении этих заболеваний большое значение имеет приверженность здоровому образу жизни. Действительно, правильное питание, достаточная физическая активность, приводящие к нормализации массы тела, позволяют уменьшить выраженность эректильной дисфункции (Shabsigh R. et al., 2008). Эти мероприятия, а также ограничение токсических влияний алкоголя рациональны и с точки зрения возрастного гипогонадизма. Однако только эти меры недостаточны при выраженных формах рассматриваемых заболеваний. Эректильную дисфункцию возможно эффективно «протезировать» с помощью лекарств — селективных ингибиторов фосфодиэстеразы, а гипогонадизм — препаратов тестостерона.

Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ<sub>5</sub>) блокируют разрушение циклической ГМФ за счет подавления активности этого фермента в ткани пещеристых тел и ликвидируют дефицит оксида азота, необходимого для возникновения и поддержания достаточной эрекции. Ингибиторы ФДЭ<sub>5</sub> появились в распоряжении врачей в 1998 г. и вначале были представлены силденафилом (виагрой), вслед за этим появился тадалафил (сиалис). Новейший представитель этого класса препаратов — варденафил (левитра).

Левитра отличается от предшественников значительно большей относительной активностью (в целом клиническая эффективность превышает 90%, а у больных с наиболее тяжелыми формами эректильной дисфункции она превышает 70%; препарат оказывается эффективным у тех больных, которым не помогает виагра), а также

**Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с эректильной дисфункцией и тактика врача (Princeton Consensus Panel) (Kostis J.B. et al., 2005)**

Оценка риска	Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы	Врачебная тактика
Риск низкий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптомов болезней нет, имеется менее трех факторов риска ИБС (за исключением пола)</li> <li>• Артериальная гипертензия, скорректированная одним или несколькими антигипертензивными лекарствами</li> <li>• Стабильная легкая стенокардия</li> <li>• Адекватно реваскуляризированное сердце</li> <li>• Состояние после инфаркта миокарда, перенесенного, как правило, более чем 6–8 недель назад, — при условии хорошего самочувствия, отсутствия признаков ишемии на ЭКГ при нагрузочном тесте, а также в тех случаях, когда в связи с данным заболеванием была выполнена реваскуляризация сердца</li> </ul> <p>Однако этот срок может быть сокращен даже до 3–4 недель (если на ЭКГ нет признаков ишемии при нагрузке или выполнена реваскуляризация)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Легкий клапанный порок</li> <li>• ХСН (1-й функциональный класс)</li> <li>• Некоторые другие, неосложненные сердечно-сосудистые заболевания (например, пролапс митрального клапана или фибрилляция предсердий с нормальной частотой ритма желудочков)</li> </ul>	Применение ингибиторов ФДЭ 5-го типа вполне возможно
Риск промежуточный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Более трех факторов риска ИБС (за исключением возраста и пола)</li> <li>• Стабильная умеренная стенокардия</li> <li>• Острый инфаркт миокарда или острый коронарный синдром (более 2, но менее 6 недель назад)</li> <li>• СН (2-й функциональный класс)</li> <li>• Внесердечные проявления атеросклероза (инсульт или транзиторная мозговая ишемическая атака в анамнезе, артериальная недостаточность конечностей)</li> </ul>	Дополнительное обследование, в ряде случаев с участием кардиолога. В итоге риск должен быть расценен либо как низкий, либо как высокий
Риск высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нестабильная или рефрактерная стенокардия</li> <li>• Нескорректированная, прогрессирующая или злокачественная артериальная гипертензия</li> <li>• ХСН (3–4-й функциональный класс)</li> <li>• Острый инфаркт миокарда или острый коронарный синдром (менее 2 недель назад)</li> <li>• Угрожающие жизни аритмии</li> <li>• Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия</li> <li>• Умеренные/тяжелые пороки сердца, особенно стеноз устья аорты (градиент давления выше 40 мм рт.ст.)</li> </ul>	Обследование и лечение у кардиолога Сексуальная активность должна быть приостановлена вплоть до стабилизации состояния больного за счет лечения, вынесения соответствующего заключения кардиологом (терапевтом)

более высокой селективностью в отношении ФДЭ 5-го типа, по сравнению с ФДЭ других типов (Saenz de Tejada I. et al., 2001; Padma-Nathan H. et al., 2007). Последнее свойство снижает вероятность побочных эффектов. Кроме того, действие этого препарата развивается быстрее (через 15–25 мин после приема таблетки в дозе 10 или 20 мг) и длится на протяжении 4–5 ч (у предшественников левитры — значительно дольше), что обеспечивает больным максимальное удобство его применения.

Огромный международный опыт применения ингибиторов ФДЭ 5-го типа свидетельствует об их безопасности при условии соблюдения определенных правил. В соответствии с ними у каждого пациента, которому предстоит назначить ингибиторы ФДЭ 5-го типа, прежде всего требуется оценить риск, связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями (это обычная для практики терапевтов и кардиологов задача). Только после этого, в зависимости от степени риска, может быть рекомендовано либо возобновить сексуальную активность, применив для устранения эректильной дисфункции препарат ФДЭ 5-го типа (если риск низкий), или временно (вплоть до существенного снижения риска за счет лечения) отказаться от этого (если риск высокий) (Kostis J.V. et al., 2005).

Кроме того, следует помнить об опасности взаимодействия ФДЭ 5-го типа с некоторыми лекарствами, в том числе часто назначаемыми терапевтами, кардиологами, урологами. Эта предосторожность, прежде всего, относится к нитратам и к донаторам NO (молсидомин, нитропропруссид натрия) — их нельзя применять вместе с ингибиторами ФДЭ 5-го типа, а  $\alpha$ -адреноблокаторы можно использоваться в сочетании с ними лишь с особой осторожностью.

Попытки заместительной терапии гипогонадизма имеют очень древнюю историю. До последнего времени реализация этого принципа существенно ограничивалась отсутствием лекарства, удобного для длительного применения. Таким препаратом пролонгированного действия стал тестостерона ундеканоеат — небидо. Это лекарство вводят внутримышечно, причем обычно для коррекции возрастного гипогонадизма достаточно всего лишь четырех инъекций за год (суммарно 4000 мг препарата) для поддержания физиологического уровня гормона в крови, который устанавливается уже на следующий день после первого введения. Кроме восстановления влечения и эрекции лечение препаратом небидо сопровождается целым рядом дополнительных терапевтических эффектов: уменьшением резистентности к инсулину, улучшением гликемического профиля, снижением массы тела при уменьшении окружности талии, улучшением липидного профиля плазмы, подавлением остеопороза, устранением депрессии. Небидо хорошо переносится и безопасен при длительном применении (Моргунов Л.Ю. и др., 2007) при соблюдении ряда правил, регламентированных в «Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу возрастного гипогонадизма у мужчин» (Wang C. et al., 2008). Противопоказаниями у мужчин являются андрогензависимая карцинома простаты, опухоли печени, гиперкальциемия, сопутствующая опухоль, а также повышенная чувствительность к препарату. Наконец, следует отметить, что в случаях безуспешности монотерапии ингибиторами ФДЭ<sub>5</sub> по поводу эректильной дисфункции или тестостероном по поводу возрастного гипогонадизма целесообразна и оказывается эффективной комбинация левитры и небидо (Blute M. et al., 2009).

Итак, в последнее время накоплено много научных данных, позволяющих считать, что в процессе преждевременного «угасания» немолодых мужчин существенное место занимают андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. Особенно часто эти нарушения наблюдаются у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде. Эти расстройства тесно взаимосвязаны между собой, а также с метаболическим синдромом и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, потенцируют друг друга. Их распознавание важно не только для понимания происхождения симптомов и для правильной оценки прогноза, но и в связи с возросшими возможностями эффективного и своевременного лечения.

### *Литература*

*Дрыгина Л.Б., Зыбина Н.Н., Давыдова Н.И., Корсакова Н.Е.* Формирование остеопенического синдрома и возрастной дефицит андрогенов у мужчин-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Медико-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2008. — № 3. — С. 46–51.

*Моргунов Л.Ю., Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю.* Безопасность длительной заместительной терапии пациентов с эректильной дисфункцией и дефицитом андрогенов // Урология. — 2007, № 5. — С. 49–51.

*Хирманов В.Н.* Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистый континуум // Фарматека. — 2005. — Т. 13, № 108. — С. 26–31.

*Хирманов В.Н., Гурчин А.А.* Трое против одного: метаболический синдром, возрастной гипогонадизм и эректильная дисфункция // Фарматека. — 2008. — Т. 20, № 174. — С. 23–27.

*Araujo A.B., Esche G.R., Kupelian V. et al.* Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men // Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 11. — P. 4241–4247.

*Blute M., Hakimian P., Kashanian J. et al.* Erectile dysfunction and testosterone deficiency // Front. Horm. Res. — 2009. — Vol. 37. — P. 108–122.

*Chandel A., Dhindsa S., Topiwala S. et al.* Testosterone concentration in young patients with diabetes // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31, N 10. — P. 2013–2017.

*Gurbuz N., Mammadov E., Usta M.F.* Hypogonadism and erectile dysfunction: an overview // Asian. J. Androl. — 2008. — Vol. 10, N 1. — P. 36–43.

*Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B. et al.* Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 10. — P. 3870–3877.

*Kostis J.B., Jackson G., Rosen R. et al.* Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference) // Am. J. Cardiol. — 2005. — Vol. 96, N 2. — P. 313–21.

*Kushiro T., Takahashi A., Saito F. et al.* Erectile dysfunction and its influence on quality of life in patients with essential hypertension // Am. J. Hypertens. — 2005. — Vol. 18, N 3. — P. 427–430.

*Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Bergstrom J.* Low serum testosterone and mortality in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, № 1. — P. 68–75.

*Montorsi F., Oettel M.* Testosterone and sleep-related erections: an overview // J. Sex. Med. — 2005. — Vol. 2, N 6. — P. 771–84.

*Rosén T., Bengtsson B.A.* Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism // Lancet. — 1990. — Vol. 336, N 8710. — P. 285–288.

*Padma-Nathan H., Montorsi F., Giuliano F. et al.* Vardenafil restores erectile function to normal range in men with erectile dysfunction // J. Sex. Med. — 2007. — Vol. 4, N 1. — P. 152–161.

*Ponholzer A., Temml C., Obermayr R. et al.* Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? // Eur. Urol. — 2005. — Vol. 48, N 3. — P. 512–518.

*Saenz de Tejada I., Angulo J., Cuevas P. et al.* The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil // *Int. J. Impot. Res.* — 2001. — Vol. 13, N 5. — P. 282–290.

*Shabsigh R., Arver S., Channer K.S. et al.* The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome // *Int. J. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 62, N 5. — P. 791–798.

*Shores M.M., Matsumoto A.M., Sloan K.L., Kivlahan D.R.* Low serum testosterone and mortality in male veterans // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166, N 15. — P. 1660–1665.

*Smith G.D., Ben-Shlomo Y., Beswick A. et al.* Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, N 3. — P. 332–340.

*Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman P.J. et al.* Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294, N 23. — P. 2996–3002.

*Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159, N 5. — P. 507–514.

*Yeap B.B., Almeida O.P., Hyde Z. et al.* In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. The Health in Men Study // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 156, N 5. — P. 585–594.

#### **2.6.4. Метаболические остеопатии**

Патология костно-мышечной системы занимает одно ведущих мест в структуре заболеваний у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС. Высок уровень дегенеративно-дистрофических поражений суставов с вовлечением в процесс суставного хряща. В то же время анализ клинических симптомов и проявлений костно-мышечной патологии свидетельствует о высокой частоте системных заболеваний скелета, названных метаболическими остеопатиями.

Обследование ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС показало, что с 5–7-го годов после аварии у них отмечался устойчивый рост различных заболеваний костно-мышечной системы (Никифорова И.Д. и др., 2000, 2008; Коваленко А.Н. и др., 2006). Наиболее отчетливо это прослежено у ликвидаторов, находившихся в месте аварии в 1986 г. и получивших дозу облучения более 20 сГр. У 30–70% ликвидаторов этой группы в указанный период времени после аварии имелись признаки метаболической остеопатии (Никифорова И.Д., 1999).

После аварии на ЧАЭС прошло 25 лет. Возраст ликвидаторов с выявленной патологией, а также тех, у кого в тот период она не выявлялась, увеличился на 25 лет, и большинство из них стали лицами пожилого и старческого возраста. Большинство ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС страдают различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями пищеварительного тракта, эндокринной системы.

Проблема метаболических остеопатий у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС до конца не изучена и с каждым годом становится более актуальной. В связи с этим изучение особенностей патогенеза, ранняя диагностика, лечение и профилактика остеопороза у данной категории лиц является важной медико-социальной задачей.

##### **2.6.4.1. Общая характеристика метаболических остеопатий**

В настоящее время выделяют два основных варианта метаболических остеопатий (МО): остеопороз и остеомалацию.

Остеомалация — вариант метаболической остеопатии, отличающийся накоплением повышенного количества неминерализованного остеоида.



*Остеопороз (ОП) — наиболее распространенное метаболическое заболевание скелета, сопровождающееся прогрессирующим снижением механической прочности кости, повышением ее ломкости и увеличением риска переломов.*

Во всех странах это заболевание представляет важнейшую проблему для здравоохранения. По данным ВОЗ, ОП занимает четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

*Социальная значимость этого тяжелого заболевания обусловлена его проявлениями — переломами костей скелета, приводящими к значимому подъему заболеваемости, повышению частоты выхода на инвалидность и смертности среди лиц пожилого возраста (особенно при переломах проксимальных отделов бедренной кости), значительным затратам на лечение, включая медикаментозное, хирургическое, ортопедическое, реабилитационное.*

Во всем мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты переломов при ОП. Драматичность проблемы ОП заключается в том, что частота переломов значительно повышается с возрастом.

Длительное время проблема ОП и связанных с ним переломов ассоциировалась с постменопаузальным и сенильным ОП у женщин и рассматривалась как типичная возрастная патология женщин. Наибольшее число исследований посвящено постменопаузальному и ОП у женщин пожилого и старческого возраста.

Проблемами ОП мужчин начали заниматься с 90-х гг. прошлого столетия. В обзоре Н. Liu и соавт. (2008), касающемся скрининговых исследований с целью выявления ОП у мужчин, приводятся данные многочисленных исследований, выполненных с 1990 по июль 2007 г., а также приводятся данные опубликованных метаанализов 167 исследований факторов риска остеопоротических переломов у мужчин и женщин. Мужчины так же, как и женщины, страдают ОП, а последствия переломов для многих из них становятся значительно более тяжелыми, чем при аналогичных переломах у женщин.

Несмотря на интенсивные исследования, направленные на выявление причин и механизмов патогенеза развития ОП у мужчин, до настоящего времени многие аспекты этой проблемы не ясны.

Проблемой распространенности ОП в России начали интенсивно заниматься только в последнее десятилетие. Врачи различных медицинских специальностей сталкиваются с проблемой ОП при лечении больных, страдающих самыми разными заболеваниями: онкологическими, эндокринологическими, ревматическими и многими другими, не говоря о самом распространенном и наиболее часто встречающемся варианте ОП — постменопаузальном. В России проблемами ОП активно занимаются травматологи, непосредственно сталкивающиеся с его проявлениями — переломами костей.

По данным многоцентрового исследования, проведенного в России с использованием остеоденситометрии, ОП выявляется у 30–33% женщин и 22–24% мужчин в возрасте старше 50 лет (Михайлов Е.Е. и др., 1998.; Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., 2003). Многоцентровое эпидемиологическое исследование распространенности переломов в России среди городского населения показало, что у 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше отмечается как минимум один клинически выраженный перелом (Михайлов Е.Е. и др., 1998).



Переломы проксимального отдела бедренной кости приводят к наиболее тяжелым последствиям — высокой смертности в течение первого года после перелома (от 30,8 до 35,1%), необходимости постоянного длительного ухода за выжившими пациентами (Меньшикова Л.В. и др., 2002). В России частота переломов проксимального отдела бедренной кости составила 105,9 на 100 000 населения (78,8 у мужчин и 122,5 у женщин в возрасте старше 50 лет) (Ершова О.Б. и др., 2000). На основании статистических расчетов показано, что ежегодное число переломов бедра в мире возрастет от 1,7 млн (данные 1990 г.) до 6,3 млн к 2050 г. С учетом демографических данных частота переломов бедра к 2050 г. может сравниться с эпидемией (Торопцова Н.В., 2009).

Мужчины по сравнению с женщинами чаще умирают после переломов проксимального отдела бедра, хотя у них эти переломы встречаются реже, чем у женщин. Объяснением этого может быть более поздний возраст наступления переломов у мужчин (в среднем на 10 лет позднее, чем у женщин) и, очевидно, значимым ухудшением состояния здоровья к этому времени.

Имеются единичные исследования частоты переломов позвонков. У мужчин старше 50 лет они составляют 7–12%, а у женщин — от 7 до 16% (Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2009).

По данным эпидемиологических исследований, у лиц старше 50 лет частота переломов дистального отдела предплечья почти в три раза превышает частоту переломов проксимального отдела бедренной кости и встречается у мужчин и женщин в соотношении 1 : 3. Чаще эти переломы встречаются в возрасте 60–70 лет. Из них 80% составляют переломы лучевой кости в типичном месте (перелом Коллиса).

У женщин риск переломов от ОП в течение жизни составляет 40–50%, а у мужчин — 13–22%.

### *Остеопения и остеопороз. Терминология*

Остеопения, остеопенический синдром (ОПС) — это собирательные понятия, используемые для обозначения сниженной массы костной ткани.

Выделяют три группы заболеваний, сопровождающихся остеопенией: остеопороз, остеомалация, фиброзно-кистозный остит.

**Остеопороз** — самое частое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола, возраста, сопровождающееся нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов от минимальной травмы и без нее.

ОП относится к группе метаболических заболеваний. Выраженность ОП коррелирует со степенью снижения минеральной плотности костной ткани (МПК). Определение МПК (bone mineral density — BMD) является общепринятым стандартом для диагностирования ОП.

Совершенствование методов диагностики и появление возможности количественно определять костную массу (фотонная или рентгеновская денситометрия) позволили более четко дифференцировать понятия «остеопороз» и «остеопения».

Костная масса оценивается по содержанию костных минералов на единицу площади кости — г/см<sup>2</sup>, а также в процентах (%) к нормативным показателям лиц соответствующего возраста и пола. Вместе с процентным показателем оценивается параметр

стандартного отклонения (SD) соответствующего норматива. В практической и научной работе используются два критерия оценки минеральной плотности костной массы:

T-критерий — соответствует числу стандартных отклонений от пика костной массы человека.

Z-критерий — соответствует числу стандартного отклонения от среднего показателя у лиц аналогичного возраста.

Принято считать, что наибольшее значение при оценке выраженности снижения МПК имеет T-критерий. В соответствии с рекомендациями ВОЗ используют следующую оценку данных денситометрии по T-критерию (WHO, 1994):

1. Нормальные значения:

- МПК соответствует T-критерию в диапазоне от +2,5 до -1 SD от величины пиковой костной массы.

2. Остеопения:

- МПК снижена на 1–2,5 SD по отношению к средней максимальной величине МПК у молодых здоровых пациентов определенного пола и возраста.

- Показатели T-критерия от -1 до -2,5 стандартного отклонения следует расценивать как остеопению.

3. Остеопороз:

- МПК снижена более чем на 2,5 SD по отношению к средней максимальной величине МПК у молодых здоровых пациентов определенного пола и возраста.

Показатели T-критерия -2,5 стандартного отклонения и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов следует расценивать как тяжелый остеопороз.

Таким образом, T-критерий наиболее точно позволяет дифференцировать остеопению и остеопороз. Опираясь на этот критерий, можно сделать вывод, что остеопения означает менее выраженную потерю костной массы.

**Остеопения** — термин, употребляемый для обозначения снижения плотности рентгеновской тени (при стандартной рентгенографии костей) или снижения костной массы, определяемой методом количественной костной денситометрии.

Необходимо подчеркнуть, что костная масса увеличивается преимущественно вследствие эндостальных отложений в длинных трубчатых костях и утолщения трабекулярных костей в пубертатный и постпубертатный периоды. Костеобразование в этот период преобладает над костной резорбцией. Максимальная (пиковая) костная масса регулируется генетическими и внешними факторами. У здоровых людей после достижения «пика» (в возрасте от 25 до 35 лет) костная масса не меняется. В этот период темпы костного формирования и костной резорбции уравниваются. Впоследствии начинается естественное возрастзависимое снижение костной массы со скоростью 0,3–0,5% в год.

### *Классификация остеопороза*

Классификация остеопороза по этиопатогенетическому принципу является наиболее распространенной и принята президиумом Российской ассоциации по остеопорозу в 1997 г. (Марова Е.И., 1998).

**А. Первичный остеопороз:**

1. Постменопаузальный остеопороз.
2. Сенильный остеопороз.
3. Ювенильный остеопороз.

4. Идиопатический остеопороз.
- В. Вторичный остеопороз:**
- I. Заболевания эндокринной системы:**
1. Эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко–Кушинга).
  2. Тиреотоксикоз.
  3. Гипогонадизм.
  4. Гиперпаратиреоз.
  5. Сахарный диабет (инсулинозависимый).
  6. Гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность.
- II. Ревматические заболевания:**
1. Ревматоидный артрит.
  2. Системная красная волчанка.
  3. Анкилозирующий спондилоартрит.
- III. Заболевания органов пищеварения:**
1. Состояние после резекции желудка.
  2. Мальабсорбция.
  3. Хронические заболевания печени.
- IV. Заболевания почек:**
1. Хроническая почечная недостаточность.
  2. Почечный канальцевый ацидоз.
  3. Синдром Фанкони.
- V. Заболевания крови:**
1. Миеломная болезнь.
  2. Талассемия.
  3. Системный мастоцитоз.
  4. Лейкозы и лимфомы.
- VI. Другие заболевания и состояния:**
1. Иммобилизация.
  2. Овариоэктомия.
  3. Хронические обструктивные заболевания легких.
  4. Алкоголизм.
  5. Нервная анорексия.
  6. Нарушения питания.
  7. Трансплантация органов.
- VII. Генетические нарушения:**
1. Несовершенный остеогенез.
  2. Синдром Марфана.
  3. Синдром Элерса–Данло (несовершенный десмогенез).
  4. Гомоцистеинурия и лизинурия.
- VIII. Медикаменты:**
1. Кортикостероиды.
  2. Антikonвульсанты.
  3. Иммунодепрессанты.
  4. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.
  5. Антациды, содержащие алюминий.
  6. Тиреоидные гормоны.

В основу этой классификации положено разделение ОП на две большие группы: первичный и вторичный. Постменопаузальный и сенильный ОП — наиболее часто встречающиеся формы остеопороза, которые составляют около 85% всех проявлений ОП.

В классификации вторичного ОП указаны этиологические факторы его развития (заболевания эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, почек, системные заболевания, лекарственные средства).

#### *Факторы риска развития остеопороза*

Остеопороз — полиэтиологичное заболевание. Причинами развития как первичного, так и вторичного ОП являются генетические факторы (на их долю приходится 75–85%) и внешние факторы (составляющие 15–25%) (Беневоленская Л.И., Финогенова С.А., 1999 а, 1999 б; Зазерская И.Е. и др., 2003).

Широкомасштабные эпидемиологические исследования в России, анализ систематических обзоров литературы (Espallargues M. et al., 2001), проспективных исследований (Bakhireva L.N. et al., 2004; Hannan M.T. et al., 2000), Российские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза (2006, 2009 гг.) и ряд Национальных рекомендаций (Brown J.P. et al., 2002; SIGN, 2003; ICSI, 2004, 2006; AACE, 2003; University..., 2005) и др. позволили определить факторы риска ОП и связанных с ними переломов.

Среди факторов риска ОП и связанных с ним переломов можно выделять модифицируемые и немодифицируемые.

##### *Немодифицируемые факторы:*

- предшествующие переломы;
- возраст старше 65 лет;
- низкая минеральная плотность кости;
- женский пол;
- семейный анамнез остеопороза;
- гипогонадизм у мужчин и женщин;
- ранняя, в том числе хирургическая, менопауза у женщин;
- заболевания (сахарный диабет 2-го типа, ревматоидный артрит, целиакия);
- прием глюкокортикоидов;
- белая раса;
- длительная иммобилизация;
- время, прошедшее с момента предыдущего перелома (до 5 лет);
- сниженный клиренс креатинина и (или) клубочковой фильтрации.

##### *Модифицируемые факторы:*

- низкая физическая активность;
  - курение;
  - недостаточное потребление кальция;
  - дефицит витамина D;
  - склонность к падениям;
  - злоупотребление алкоголем;
  - низкий индекс массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup> и(или) низкая масса тела (менее 57 кг).
- У мужчин выявлены основные и дополнительные факторы риска переломов.

К основным относятся:

- предшествующие переломы после 40 лет, особенно компрессионные переломы позвонков;

- прием глюкокортикоидов более трех месяцев;
- возраст старше 65 лет.

К дополнительным факторам относятся:

- заболевания и состояния, обуславливающие низкую МПК;
- наследственность — переломы у родителей;
- злоупотребление алкоголем;
- первичный или вторичный гипогонадизм;
- низкая масса тела (менее 20 кг/м<sup>2</sup>);
- курение;
- рак предстательной железы, применение гонадотропин-рилизинг гормона для лечения опухоли предстательной железы.

Особенностью ОП у мужчин является высокая частота вторичного ОП (Binkley N., 2006; Khan A. et al., 2007).

Анализ перечисленных факторов свидетельствует о том, что каждый из них способствует прогрессирующему развитию ОП. В качестве основных факторов риска ОП признаны пол, возраст, раса, масса тела, физическая активность, дефицит кальция и витамина D.

За последние годы в ряде крупных исследований получены убедительные данные о высокой степени доказательности новых факторов риска ОП.

*Семейный анамнез остеопороза.* У лиц с семейным анамнезом ОП наблюдается более низкая МПК, что связано с низким пиком костной массы в таких семьях.

*Курение.* Доказано, что МПК у курящих в два раза ниже, чем у некурящих. В исследованиях (ICSI, 2004, 2006) установлена прямая зависимость между количеством выкуренных сигарет и процессом ремоделирования костной ткани. Курение повышает активность костной резорбции, снижает всасывание кальция в кишечнике.

*Злоупотребление алкоголем.* Алкоголь влияет на пролиферацию остеобластов. В работе (ICSI, 2006) выявлен прямой дозозависимый эффект алкоголя на снижение концентрации остеокальцина в сыворотке крови, нарушение абсорбции кальция и витамина D. Доказана связь злоупотребления алкоголем с низкой МПК (ICSI, 2004).

*Уровень гомоцистеина.* В ряде исследований доказана взаимосвязь повышенного уровня гомоцистеина (более 15 мкмоль/л) в сыворотке крови с риском развития остеопоротических переломов (Dhonukshe-Rutten R.A.M. et al., 2005; Gjesdal C.G. et al., 2007).

*Уровень фолатов и витамина B<sub>12</sub>.* В ряде клинических исследований доказано, что употребление достаточного количества фолатов и витамина B<sub>12</sub> снижает уровень гомоцистеина в крови, у женщин с низким уровнем фолатов отмечалось повышение риска переломов бедра (Gjesdal C.G. et al., 2007).

*Уровень паратгормона.* Повышение уровня ПТГ приводит к остеопорозу путем активации процесса костной резорбции, у женщин доказана взаимосвязь высоких концентраций ПТГ со снижением МПК бедренной кости (Von Muhlen D.G. et al., 2005).

Как следует из представленной выше классификации, на развитие ОП влияют многие заболевания. В последние годы установлена взаимосвязь между формированием остеопоротических процессов и таких болезней, как целиакия, сахарный

диабет 2-го типа, хронические воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит (Ершова О.Б. и др., 2009).

В клинической практике выделение групп пациентов с факторами риска важно для профилактики развития ОП.

#### 2.6.4.2. Особенности метаболизма костной ткани

Выделяют четыре группы факторов, регулирующих и контролирующих костный метаболизм:

- кальцийрегулирующие гормоны (паратиреоидный гормон, кальцитонин, активный метаболит витамина D — кальцитриол);
- системные гормоны (глюкокортикоиды, тироксин, половые гормоны, соматотропный гормон, инсулин);
- ростовые факторы (инсулиноподобный ростовой фактор 1-го и 2-го типов — ИРФ-1 и ИРФ-2, ростовой фактор фибробластов, эпидермальный ростовой фактор, трансформирующий фактор роста), цитокины, простагландины;
- генетические факторы.

Ниже приводится схема преимущественного влияния наиболее изученных гормонов и факторов на процессы костного формирования и костной резорбции (табл. 2.77).

Паратиреоидный гормон является наиболее важным регулятором кальциевого метаболизма. Регуляция уровня кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) осуществляется по механизму обратной связи. Механизм действия на костную ткань многогранен и сложен. Основное действие на костную ткань — стимуляция костной резорбции путем активации остеокластов. ПТГ может как стимулировать, так и замедлять синтез коллагена и костного матрикса. Реализация действия ПТГ осуществляется через влияние на остеобласты, которые отвечают как за стимуляцию костеобразования, так и за активацию остеокластов.

Таблица 2.77

#### Влияние гормональных показателей и регулирующих факторов на метаболизм костной ткани

Наименование показателя	Резорбция	Формирование
Паратгормон	↑↑	↑↓
Кальцитонин	↑↓	↑
Кальцитриол	↑	↑
Глюкокортикоиды	↑	↑↓↓
Тиреоидные гормоны	↑	—
Эстрогены	↓	—
Андрогены	—	↑
Инсулин	—	↑
Соматотропный гормон	—	↑
ИРФ-1, ИРФ-2	—	↑
Простагландин E <sub>2</sub>	↑	—

*Примечание:* ↑ — активация процесса; ↓ — подавляющее действие; ↑↓ — в малых дозах активизирует, а в больших подавляет процесс.

Кальцитонин тормозит костную резорбцию вследствие угнетения активности остеокластов и уменьшения их количества. Кальцитонин секретируется С-клетками щитовидной железы в ответ на повышение кальция плазмы.

Активные метаболиты витамина D. Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) — самый активный метаболит витамина D, является своеобразным гормоном, регулирующим фосфорно-кальциевый обмен, участвует в минерализации костной ткани и поддерживает гомеостаз кальция. Кальцитриол синтезируется из кальцидиола (25-гидроксивитамин D), который гидроксилируется в почках. Другой активный метаболит витамина D — альфакальцидол, является предшественником кальцитриола. Основное биологическое действие активных метаболитов витамина D обусловлено различными генетическими факторами и заключается в стимуляции кишечной абсорбции кальция и фосфора, активации костного обмена и активации экскреции кальция с мочой. Кальцитриол в настоящее время рассматривается как стероидный гормон, имеющий высокоспециализированные ядерные рецепторы в костях, кишечнике и почках, через которые и реализуются все эффекты витамина D. Активные метаболиты витамина D совместно с ПТГ принимают участие в ремоделировании костной ткани. Недостаточность витамина D, которая широко распространена у пожилых людей, участвует в развитии остеопении и ОП, а также может быть одной из причин мышечной слабости, приводящей к падениям и переломам.

Эндокринная система контролирует процессы остеогенеза и остеолита.

Глюкокортикоиды — важнейшие гормоны, приводящие к развитию ОП. Естественной моделью глюкокортикоидного ОП являются болезнь и синдром Иценко—Кушинга, заболевания, сопровождающиеся избытком глюкокортикоидов в крови. Глюкокортикоиды замедляют костеобразование вследствие замедления созревания остеобластов, ингибирования стимулирующего действия простагландинов на ростовые факторы и усиления ингибирующего действия ПТГ на зрелые остеобласты. Уменьшение всасывания в кишечнике кальция и снижение реабсорбции кальция в почках под влиянием глюкокортикоидов приводит к гипокальциемии, повышению в крови уровня ПТГ, снижению уровня кальцитонина, повышению резорбции кости. ОП при эндогенном гиперкортицизме выявляется у 50—95% больных. Аналогичные метаболические расстройства происходят у больных, вынужденных по тем или иным причинам длительно принимать глюкокортикоиды.

Тироксин. Избыток в организме тиреоидных гормонов, наблюдаемый при гипертиреозе или при длительном избыточном экзогенном применении препаратов тироксина, усиливает костный обмен вследствие активирования процессов резорбции костных тканей.

Эстрогены. Роль эстрогенов в формировании скелета и снижении потери костной массы велика и многогранна. Они играют важную роль в формировании полового диморфизма скелета, поддерживают гомеостаз костного метаболизма в репродуктивный период жизни. Механизм действия эстрогенов, предотвращающий резорбтивную активность остеокластов, опосредован рецепторами эстрогенов, располагающихся в остеобластах и остеокластах (Eriksen E.F. et al., 1988; Roodman G.D., 1996).

Однако до настоящего времени механизмы регулирования эстрогенами ремоделирования кости до конца не изучены.



В настоящее время описаны два типа рецепторов эстрогенов (ЭР) — ЭР- $\alpha$  и ЭР- $\beta$ . Изучено также распределение их в клетках органов и тканей. Так ЭР- $\alpha$  располагаются в основном в клетках молочной железы, матки, печени. В кровеносных сосудах, костях, мочеполовой системе и легких обнаружены ЭР- $\beta$ . В ЦНС имеются оба типа рецепторов эстрогенов.

Результатом взаимодействия эстрогена со специфическим ядерным рецептором является регуляция транскрипции протеинов, в том числе цитокинов, влияющих на механизмы развития костной ткани. Показано, что эстрогены наряду с другими физиологическими активаторами оказывают прямое стимулирующее действие на пролиферацию остеобластов и стимулируют синтез коллагена в кости. С другой стороны, они ингибируют синтез местных факторов, оказывающих на кость резорбтивный эффект, — на интерлейкины-1 (IL-1) и -6 (IL-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и др. Эстрогены способствуют активации кальцитонина, ингибирующего активность остеокластов, подавляют чувствительность рецепторов костной ткани к ПТГ, стимулирующего остеокласты. Дефицит эстрогенов приводит к снижению костной массы, уменьшению продукции кальцитонина, нарушению продукции активного метаболита витамина D, снижению абсорбции кальция в кишечнике, снижению реабсорбции кальция почками, повышению уровня кальция в крови вследствие его вымывания из костей. Считается, что одной из главных причин развития ОП у женщин является недостаток эстрадиола. Ряд факторов способствует уменьшению времени воздействия эстрогенов на кость. К ним относятся: позднее менархе (после 15 лет), ранняя менопауза (до 50 лет), олиго- и аменорея, ановуляция, бесплодие эндокринного генеза, длительная лактация, гиперпролактинемия. A. Dimic и соавт. (1997) полагают, что у женщин на потерю костной массы в большей степени влияет длительность эстрогенного дефицита, чем возраст.

Факт наличия рецепторов прогестерона в костной ткани свидетельствует о влиянии последнего на ремоделирование костной ткани. Это подтверждается данными J. Prior (1990), изучившего маркеры костного метаболизма у женщин в различные фазы менструального цикла. Так, в фазе пролиферации эндометрия обнаружено преобладание резорбции, в фазе секреции, на фоне повышенного уровня прогестерона, преобладает образование кости. Женщины с ановуляторным циклом, страдающие олигоаменореей, имеют более низкую МПК по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом.

Андрогены. Ремоделирование костной ткани в значительной степени определяется уровнем тестостерона, андростендиона, дигидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-с) (Czerwicz F.S. et al., 1997; Greendale G.A. et al., 1997).

У мужчин больше МПК, позже и реже возникает ОП. Известно, что гипогонадизм сопровождается остеопенией, а его лечение андрогенами приводит к увеличению костной массы.

Механизм действия андрогенов на костную ткань до конца не изучен. Наличие рецепторов андрогенов в местах костного формирования, в эндотелиальных клетках сосудов костного мозга, в остеоцитах как у мужчин, так и у женщин подтверждает их важную роль в прямом влиянии на скелет мужчин и женщин. Кроме того, возможен дополнительный опосредованный эффект андрогенов на кость, обусловленный периферической конверсией андрогенов в эстрогены как у мужчин, так и у женщин

(Czerwiec F.S. et al., 1997). Источником синтеза половых гормонов у женщин являются яичники и надпочечники. В репродуктивном возрасте яичники синтезируют до 20% циркулирующего в крови тестостерона, 50% — андростендиона и 20% — ДГЭА-с. В надпочечниках синтезируется 15% тестостерона, 50% андростендиона и 80% ДГЭА-с. С.В. Hammond и W.S. Maxson (1983) показали, что в постменопаузальном периоде в яичниковых венах концентрация тестостерона снижена на треть, а андростендиона — вдвое. Таким образом, показано, что в постменопаузальном периоде у женщин сохраняется возможность влияния андрогенов на костное ремоделирование, поддерживается их анаболическое действие на костную ткань. В случаях овариэктомии яичниковые андрогены утрачиваются, и у таких женщин отмечается более низкая МПК по сравнению с женщинами, у которых наступила естественная физиологическая менопауза. Но и после наступления менопаузы, даже при овариэктомии, сохраняются надпочечниковые тестостерон, андростендион и ДГЭА-с, которые частично оказывают анаболическое действие на костную ткань. Важнейшее значение приобретает способность периферической конверсии андрогенов (в жировой, мышечной ткани, в коже) в эстрогены (Whitworth N.S., Meeks G.R., 1985). Показана возможность образования экстрагонадного эстрогена путем преобразования андростендиола в жировой ткани. Количество образованного эстрогена тем больше, чем выше масса тела. МПК у женщин с более высокой массой тела выше, чем у худых. Таким образом, количество жировой ткани в постменопаузальном периоде в определенной степени определяет МПК.

У мужчин и женщин имеется возраст зависимая потеря костной массы после 50 лет. В случаях быстро развившегося гипогонадизма (вследствие орхэктомии в связи с раком предстательной железы в любом возрасте) начинается утрата костной массы, сравнимая со скоростью потери костной массы у женщин в постменопаузе. У молодых мужчин со сниженным уровнем тестостерона также отмечается снижение МПК, и проведение заместительной терапии способствует ее увеличению. У пожилых мужчин не выявляется корреляции МПК с уровнем тестостерона (Campion J.M., Maricic M.J., 2003). Добавление к лечению тестостерона у пожилых мужчин может привести к гипертрофии предстательной железы или к развитию оккультного рака предстательной железы. В связи с этим решение о назначении тестостерона у мужчин может быть принято только после тщательного обследования и проводится под наблюдением с целью оценки состояния предстательной железы.

У пожилых мужчин снижается уровень секреции тестостерона, в том числе биоактивного. Уменьшается вес тестикул, количество клеток Лейдига. Снижается ответ тестостерона на введение хорионического гонадотропина. В то же время уровень эстрадиола у мужчин с возрастом не меняется, вследствие этого соотношение эстрадиол/тестостерон увеличивается. Периферическая конверсия тестостерона, андростендиона в эстрон увеличивается вследствие повышения с возрастом активности ароматазы. Более активно процесс конверсии тестостерона в эстрон происходит у мужчин с ожирением. Снижение уровня тестостерона должно вызывать ожидаемое снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ). Однако далеко не у всех пожилых мужчин выявляется снижение ЛГ. Это свидетельствует о снижении чувствительности гипоталамо-гипофизарной оси к снижению уровня тестостерона.

Таким образом, у пожилых мужчин имеется первичный гипогонадизм (снижение тестикулярной секреции тестостерона) в сочетании с вторичным гипогонадизмом (снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной оси к снижению уровня тестостерона).

Нормальный уровень тестостерона также важен в поддержании нормальной мышечной массы и силы мышц. Это очень важный фактор, так как нормальная мышечная сила является фактором, предотвращающим падения.

Показано, что низкий уровень эстрадиола у мужчин более сильно коррелирует со снижением минеральной плотности кости по сравнению с тестостероном.

Дегидроэпиандростерон — стероидный гормон, который образуется из предшественника холестерина. Обнаружена положительная корреляция между уровнем ДГЭА-с в сыворотке крови и МПК. При низких значениях ДГЭА-с вероятность остеопоротических переломов выше.

Глобулин, связывающий половые гормоны, или секс-стероидсвязывающий глобулин (СССГ), является белком, осуществляющим транспорт эстрогенов и андрогенов. Высокая концентрация СССРГ в крови снижает биодоступность свободных гормонов и увеличивает риск переломов. Имеются данные об отрицательной корреляции СССРГ с МПК (Lormeau J. et al., 2004).

Соматотропному гормону (СТГ) отводится важнейшая роль в нормальном развитии и росте скелета у детей. Роль СТГ в костном метаболизме у взрослых до конца не изучена. В последние годы показано, что СТГ посредством влияния на ИРФ-1 активирует  $1\alpha$ -гидроксилазу почек, что способствует увеличению превращения витамина D в его активный метаболит — кальцитриол. Последнее способствует увеличению реабсорбции кальция и фосфатов почками.

Инсулин способствует нормальному росту скелета, стимулирует образование костного матрикса и хряща. Дефицит инсулина приводит к снижению стимуляции остеобластов. Механизмы действия инсулина опосредованы инсулиноподобными факторами роста.

На формирование кости большое влияние оказывают местные паракринные стимуляторы остеогенеза. К ним можно отнести ИФР-1 и ИФР-2, факторы роста фибробластов, трансформирующий фактор роста и др.

Доказано, что трансформирующий фактор роста секретируется остеокластами и остеобластами. Как аутокринный регулятор трансформирующий фактор роста способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов, стимулирует остеогенез. В костной ткани определяется высокий уровень этого фактора. Также трансформирующий фактор роста подавляет пролиферацию остеокластов.

Цитокины (группа интерлейкинов) оказывают многоплановое влияние на процессы ремоделирования кости. Интерлейкины — медиаторы клеточного взаимодействия. Продуцируются макрофагами, моноцитами, стромальными клетками костного мозга. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  стимулируют резорбцию кости. Работами ряда авторов показано, что активирующее действие ПТГ на зрелые остеокласты опосредовано IL-1, IL-6.

Показано, что IL-1 влияет на все стадии дифференцировки остеокластов. IL-1 $\beta$  индуцирует синтез TNF- $\alpha$ , стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеокластов, действует на звенья патогенеза гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях.

TNF- $\alpha$  может подавлять синтез тестостерона, эстрогенов и их рецепторов. Гиперпродукция этого цитокина способствует нарушению процессов остеогенеза. С другой стороны, TNF- $\alpha$  стимулирует экспрессию тканевого ингибитора матричных металлопротеаз и таким образом тормозит процессы резорбции костной ткани.

IL-6, продуцируемый многими клетками — стромальными клетками костного мозга, клетками микроокружения, моноцитами, макрофагами, остеобластами и остеокластами, может оказывать стимулирующий эффект на пролиферацию ранних предшественников остеокластов, предваряя влияние ПТГ, включающегося в дифференцировку их в многоядерные остеокласты. IL-6 оказывает стимулирующий эффект на образование остеокластов из их предшественников, а также усиливает эффекты кальцийрегулирующих гормонов и резорбцию костной ткани *in vitro*.

Простагландины E2, выполняя роль вторичных мессенджеров и опосредуя действие цитокинов, контролируют процессы резорбции. Они ингибируют участие остеокластов в процессе резорбции костной ткани.

Метаболиты арахидоновой кислоты (пептидолейкотриены) стимулируют активность остеокластов. Наиболее значимые эффекты метаболиты арахидоновой кислоты оказывают на процессы резорбции кости непосредственно в очагах хронического воспаления, локально стимулируя эффекты TNF- $\alpha$  и IL-1.

ОП является полиэтиологичным заболеванием, в развитии которого большое значение имеют генетические и факторы внешней среды. В настоящее время известны ряд генов кандидатов, ответственных за различные звенья патогенеза ОП, которые условно можно разделить на пять групп:

- 1) гены, ответственные за гомеостаз кальция;
- 2) гены, мутации которых вызывают гормональную дисфункцию;
- 3) гены, отвечающие за метаболизм и регуляцию остеобластов и остеокластов;
- 4) гены, отвечающие за матрикс костной ткани;
- 5) гены, ответственные за липопротеиновый ответ.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования роли генов в развитии ОП. Особое внимание уделяется исследованию генов рецептора витамина D (VDR-3), рецептора кальцитонина (CNTR),  $\alpha 1$  цепи коллагена I-го типа (COL1a1), ответственных за ассоциации между ОП и минеральной плотностью кости. Генетические факторы, обуславливающие плотность костной ткани, имеют большое значение для понимания патогенетических механизмов ОП.

Было показано, что мутация гена кальцитонина приводит к достоверному снижению минеральной плотности кости и повышению частоты переломов костей запястья и позвоночника.

Коллагены I типа (COL1a1 COL1a2). Белок коллагена I типа (CoL 1a1) состоит из двух цепей проколлагена  $\alpha 1$  и одной цепи проколлагена  $\alpha 2$ . Их структура кодируется двумя очень сходными между собой генами — COL1a1 COL1a2. Коллаген I типа наиболее распространенный белок матрикса соединительной и костной тканей. Он придает механическую прочность, обеспечивает морфогенетическую функцию, влияя на рост, миграцию и дифференцировку клеток, определяет их секреторную и синтетическую активность. Нарушение нормального соотношения цепей  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  приводит к изменению структуры коллагена, что сопровождается нарушением процессов минерализации костного матрикса. Такая мутация описана для гена COL1a1.

Установлена тесная связь данной мутации с прогрессирующим уменьшением костной массы вследствие развития ОП. Таким образом, исследование мутации гена COL1a1 имеет прогностическое значение для женщин и мужчин в отношении развития ОП.

Рецептор витамина D (VDR) выполняет роль посредника в передаче биологического эффекта активной формы витамина D — кальцитриола. VDR наравне с другими ядерными рецепторами регулирует транскрипцию генов путем связывания с элементами ответа витамина D (специфическими регуляторными последовательностями). В гене VDR выявлено несколько различных мутаций (полиморфизмов). В ряде исследований, посвященных ОП, выявлены некоторые ассоциации с процессами ремоделирования костной ткани и МПК.

Анализ корреляций аллельных вариантов трех рассмотренных генов, сцепленных с метаболизмом костной ткани, демонстрирует связь мутаций данных генов с потерей костной массы, риском развития переломов. Эти данные представляют большой научно-практический интерес, поскольку результаты генетического тестирования, проведенные у относительного небольшого числа пациентов с ОП, показали прогностическую значимость исследования этих генов с целью раннего выявления групп риска в отношении развития ОП.

Благодаря идентификации генов VDR и COL1a1, ассоциированных с развитием ОП, имеется возможность в любом возрасте определять группу пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к высокому риску изменения остеогенеза и минерального обмена и своевременно начинать профилактику этих состояний.

Таким образом, процессы остеогенеза и остеолизиса контролируются большим количеством стимулирующих и ингибирующих факторов. Реализация их эффектов обусловлена взаимодействием эндокринной и иммунной систем. При этом в разные периоды жизни человека включаются те или иные механизмы регуляции, направленные на поддержание костного гомеостаза.

#### *Минеральный обмен и гормональная регуляция*

Оценка минерального обмена включает обязательное определение в сыворотке крови общего и ионизированного кальция, фосфора и магния, а в моче — общего кальция и фосфора.

Одним из наиболее важных факторов, регулирующих кальциевый обмен, является уровень кальция в плазме крови. Поддержание плазменного кальция на определенном уровне очень важно для нормального функционирования организма и поэтому тонко регулируется механизмами кальциевого гомеостаза.

Кальций является одним из пяти наиболее распространенных элементов организма животных и человека. Ионы кальция обеспечивают выполнение важных физиологических функций, являясь ключевым регулятором клеточного метаболизма. Значение солей кальция определяется также его участием в построении скелета.

Кальций поступает в организм человека с пищей. Потребление его составляет в среднем от 0,9 (у женщин) до 1,1 (у мужчин) г в сутки, а всасывание колеблется от 0,12 до 0,67 г в сутки.

Существует два пути всасывания кальция в тонком кишечнике. Это может быть простая диффузия по градиенту концентрации либо всасывание регулируется

эндокринной системой и витамином D. Два пути всасывания кальция функционируют независимо друг от друга, их совместное действие регулирует всасывание кальция в зависимости от содержания его в рационе. Всасывание кальция уменьшается при высоком поступлении его с пищей и активизируется при низком его содержании в продуктах питания.

Всасывание кальция существенно зависит от возраста. В первые дни после рождения усваивается почти весь получаемый кальций и в период роста усвоение кальция остается высоким. Заметное понижение всасывания кальция происходит после 60 лет. Всасывание кальция нарушается и при нарушении структуры слизистой тонкой кишки, например при алкогольной интоксикации. На всасывание кальция влияет не только состав пищи, но и многие физиологические и патологические состояния. Всасывание кальция повышают высококалорийная белковая диета и гормон роста. При тиреотоксикозе может наблюдаться отрицательный кальциевый баланс. Плохому всасыванию кальция способствуют острые и хронические заболевания почек, гастроэктомия, резекция больших сегментов тонкой кишки. Существуют индивидуальные и популяционные колебания всасываемости кальция, и эти колебания могут быть значительными.

Наибольший обменный фонд кальция представляет собой скелет. Ежедневно 10 ммоль (0,4 г) кальция поступает в кости и столько же покидает скелет. Таким образом, поддерживается стабильный уровень кальция в крови. Основные регуляторы этого обмена минералотропные (кальцийрегулирующие) гормоны — ПТГ, кальцитонин и кальцитриол.

Важнейшую регуляторную роль в гомеостазе кальция играют почки. В норме в почках реабсорбируется 97–99% профильтрованного кальция. Выделяется с мочой не более 5 ммоль (0,2 г) в сутки. Этот процесс находится под контролем ПТГ. На выделение кальция почками влияют такие факторы, как баланс натрия и мочегонные средства. Вливание хлорида натрия или повышенный прием натрия с пищей вызывает повышение выделения кальция с мочой.

Хорошо изучены механизмы действия гормонов, регулирующих уровень кальция в крови, — ПТГ и кальцитонина. В настоящее время признано, что витамин D и его активные метаболиты являются компонентами гормональной системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен, и участвуют как в минерализации костной ткани, в поддержании гомеостаза кальция, так и оказывают непосредственное влияние на процессы ремоделирования. Большим аргументом в представлении витамина D как стероидного гормона является наличие в тканях кишечника, почках, кости высокоспециализированных ядерных рецепторов для его активного метаболита — кальцитриола. Кальцитриол образуется в организме после ряда превращений экзогенного витамина D, поступающего либо с пищей витамина D<sub>2</sub> (эргокальциферол), либо через кожу витамина D<sub>3</sub> (холекальциферол), где он синтезируется под влиянием солнечных лучей из провитамина D. Определенная роль отводится взаимодействию кальцитриола с иммунной системой и системой гемопоеза. Кальцитриол принимает участие в клеточной дифференцировке клеток-предшественников в остеокласты. Активные производные витамина D принимают участие не только в обмене кальция, но и фосфора, улучшая почечную канальцевую реабсорбцию фосфора, повышая концентрацию фосфора в крови, в результате чего может осуществляться стимуляция остеобластов.



В плазме кальций присутствует в трех формах: связанным с белком (главным образом с альбумином), в комплексе с бикарбонатом, лактатом, фосфатом, цитратом и в свободном в виде ионизированного кальция.

Только ионизированный кальций физиологически активен и его концентрация жестко регулируется. Суточные колебания не превышают 3%. Считается, что ионизированный кальций лучше отражает метаболизм кальция и его определение особенно полезно при оценке быстрых изменений концентрации этого элемента.

Важной задачей лабораторной диагностики является выявление гипер- и гипокальциемий, причины которых чрезвычайно разнообразны.

Гиперкальциемия может быть обусловлена гиперпаратиреозом, злокачественными новообразованиями, гранулематозами, лекарственными средствами. Механизмы возникновения гиперкальциемии хорошо известны: это усиленное вымывание кальция из костей, усиленное всасывание кальция в кишечнике, пониженная экскреция кальция в почках, пониженное поглощение кальция костной тканью. Однако не всегда удается установить причину гиперкальциемии.

Причинами гипокальциемии являются заболевания паращитовидных желез, резистентность тканей мишеней к ПТГ, дефицит магния, усиленный захват кальция костной тканью, нарушения обмена витамина D.

Наряду с кальцием важную роль в росте и сохранении целостности костной ткани играет фосфор. Примерно 80% фосфора в организме человека связано с кальцием и образует неорганическую основу костей, эта часть служит резервуаром фосфора (Долгов В.В., Ермакова И.П., 1998). Внутриклеточный фосфор представлен макроэргическими соединениями, фосфорилированными с сахарами. Эта фракция получила название кислоторастворимый фосфор. Фосфор также является составной частью фосфолипидов, основных структурных компонентов биомембран. Трудно назвать физиологическую функцию, в осуществлении которой не принимали бы участия соли фосфорной кислоты. Суточное потребление фосфора составляет от 0,6 до 2,8 г, женщины потребляют фосфора меньше. Обычно всасывается около 70% фосфора, поступившего с пищей, и этот процесс зависит от содержания кальция в пищевых продуктах и образования нерастворимых солей. Высокое содержание в пище магния, железа и алюминия также снижает всасывание фосфора. Витамин D и липиды, наоборот, способствуют всасыванию фосфора.

Фосфор, как и кальций, является неизменным компонентом внутренней среды организма. Отражением разных пулов фосфора в организме служат фракции фосфора в крови. В плазме фосфор неорганический содержится в виде анионов  $\text{HPO}_4^{2-}$  и  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , общее количество 1–2 ммоль/л. Около 95% — это свободные анионы, оставшаяся часть связана с белком. Фосфор и кальций образуют плохо растворимые соединения, поэтому их общая концентрация не превышает определенного уровня и повышение одного из них, как правило, сопровождается снижением другого.

Баланс фосфора определяется его поступлением с пищей и жидкостями и выделением с потом, калом и мочой. Фосфор в моче присутствует в виде органических и неорганических солей, выведение которых зависит от содержания натрия. При почечной недостаточности возникает гиперфосфатемия при снижении клубочковой фильтрации на 20% ниже нормы. Гиперфосфатемия снижает синтез кальцитриола и всасывание кальция в кишечнике. Фосфат может образовывать комплексы



с кальцием, в результате происходит кальцификация тканей и возникает гипокальциемия. По современным представлениям, достаточно информативным является исследование канальцевой реабсорбции фосфатов. Этот показатель отражает полноту реабсорбции фосфата. Отношение канальцевой реабсорбции фосфата к скорости клубочковой фильтрации — самый информативный показатель полноты реабсорбции фосфата и потерь фосфата с мочой, поскольку он учитывает как концентрацию фосфата в сыворотке, так и фильтрационную способность почек (Брикман А., 1999).

Содержание фосфора изменяется при заболеваниях костей, почек и паразитовидных желез. Содержание фосфора измеряется параллельно с кальцием, так как определение каждого из этих параметров полезно для характеристики изменения другого.

Нарушения метаболизма кальция, фосфора затрагивают прежде всего костную ткань. Во взрослом организме в этой ткани содержание двухвалентных катионов постоянно и они представлены прежде всего кристаллами гидроксиапатита, которые импрегнируют снаружи коллагеновые волокна. Кость представляет собой депо кальция. При нарушении регуляции его накопления или выведения могут возникнуть две ситуации: негативный баланс кальция, характерный для ОП или остеомаляции; позитивный баланс кальция результируется остеосклерозом.

Костный метаболизм находится под контролем остеотропных регулирующих факторов. Среди них: кальцитонин, паратиреоидный гормон, тиреоидные и половые гормоны (андрогены и эстрогены), кальцитриол, метаболиты витамина А (ретиноевые кислоты) и др. Ретиноиды, кальцитриол, тиреоидные гормоны, стероиды являются небольшими гидрофобными молекулами, которые способны пассивно проходить через биологические мембраны и регулировать клеточные функции костной ткани, взаимодействуя со специфическими внутриклеточными рецепторами (Франке Ю. и др., 1995).

Кальцитриол увеличивает в клетках тонкого кишечника синтез кальций переносящего белка и обеспечивает нормальное всасывание ионизированного кальция в кишечнике.

Кальцитонин и ПТГ относятся к группе кальций регулирующих гормонов и служат важнейшими регуляторами кальциевого гомеостаза и костного метаболизма.

Таким образом, исследования гормонов и параметров минерального обмена составляют группу биохимических показателей, позволяющих установить патогенетические механизмы возникновения нарушений обмена кости.

#### *Биохимия и метаболизм костной ткани*

Согласно современным представлениям, ОП — один из вариантов изменения костного обмена. В основе его формирования лежат процессы ремоделирования.

Для облегчения понимания патогенеза ОП необходимо предварительно рассмотреть биохимию и метаболизм костной ткани.

Костная ткань по степени дифференцировки делится на зрелую, или пластинчатую, и незрелую; последняя формирует скелет в эмбриогенезе. Отличительная черта зрелой костной ткани заключается в низкой клеточной плотности и упорядоченном расположении коллагеновых фибрилл, образующих пластинки. Выделяют кортикальную и трабекулярную костную ткань. Кортикальная кость выполняет в основном

механическую и защитную функцию, а трабекулярная губчатая — метаболическую функцию.

Клетки костной ткани подразделяются на две группы:

- клетки остеобластного ряда (преостеобласты, остеобласты, остеоциты);
- клетки моноцитарного ряда (остеокласты).

Клетки костной ткани принадлежат к разным клеточным линиям, не имеющим во взрослом организме общих предшественников. Каждая из этих линий снабжена собственными стволовыми клетками — стволовыми гемопоэтическими и стволовыми остеогенными клетками соответственно.

Остеобласты представляют собой крупные клетки с базофильной цитоплазмой, основной фермент этих клеток — щелочная фосфатаза. Остеокласты — гигантские многоядерные клетки, их основной фермент — кислая фосфатаза.

Выделяют следующие функциональные свойства каждого вида клеток:

- преостеобласты служат источником остеобластов;
- остеобласты синтезируют основную массу органического матрикса;
- остеоциты формируют единую сеть костного органа по которой осуществляется перемещение регуляторов, ионов, метаболитов и т. д.;
- остеокласты резорбируют костный матрикс.

Кость состоит из небольшого количества клеточных элементов и значительного по объему межклеточного вещества, или костного матрикса, имеющего органическую и минеральную составляющие.

Большую часть органического матрикса составляют коллагеновые белки. Кроме того, здесь присутствуют неколлагеновые матриксные белки — остеоонектин, остеокальцин, Gla-протеин и ростовые факторы — ИФР-1, ИФР-2, фактор роста тромбоцитов, являющиеся позиционными регуляторами, и протеогликаны, которые влияют на метаболизм и дифференцировку клеток костной ткани (Holland P. et al., 1987). Поэтому органический матрикс выполняет не только опорную, но и регуляторную роль.

Минеральный матрикс составляет около 65% массы костной ткани. Его основными компонентами являются кристаллический гидроксипатит и аморфный фосфат кальция. Минеральный матрикс служит основным депо кальция и фосфора в организме, в нем также содержится магний, натрий и другие микроэлементы.

Макроструктура костного матрикса высокостабильна. Однако в рамках существующей макроструктуры костной ткани протекают выраженные регенеративные процессы ее обновления. Таким образом, костная ткань представляет собой динамическую систему. На протяжении всей жизни человека в ней протекают процессы физиологической регенерации, представляющие собой процессы разрушения старой кости и образования новой, что составляет цикл ремоделирования. Один полный цикл ремоделирования костной ткани занимает приблизительно 100 дней. В норме количество новообразованной костной ткани эквивалентно количеству разрушенной. В отличие от этого при ОП разрушение кости не компенсируется ее формированием.

Ремоделирование костной ткани — многоуровневый процесс. Остеоцитарное ремоделирование обеспечивает перестройку костного матрикса только в окружающем остеоцит окололакунарном пространстве, а остеобластно-остеокластное — всего костного матрикса, структуры костного органа, его размеров и формы (Аврунин А.С. и др., 1998).

Зона активного ремоделирования возникает в области гибели остеоцитов в результате местных расстройств кровообращения в костном органе, обусловленных физическими нагрузками, а также нарушением нейроэндокринной регуляции. При нарушении микроциркуляции происходит количественное и качественное изменение спектра поступающих в остеоцит веществ и гуморальных регуляторов, а также неполное удаление шлаков, секретируемых клеткой, из окологклеточного пространства. Гибель остеоцитов создает условия для развития остеобластно-остеокластного ремоделирования, поскольку в зоне гибели остеоцитов начинается дифференцировка моноцитов в остеокласты. Необходимым условием для дифференцировки клетки является контакт наружной мембраны моноцитов с костным матриксом. После контакта с костной тканью остеокласты начинают секретировать гидролитические лизосомальные ферменты (кислую и щелочную фосфатазу, лизоцим и др.), которые разрушают основную субстанцию костного органа и коллагеновые фибриллы. Этот процесс активируют металлопротеиназы; также процессом резорбции управляют сами продукты распада костного матрикса ( $\text{Ca}^{2+}$ , детрит органического матрикса и др.). Некоторые фрагменты деградации костного матрикса (непереваренные внутриклеточно фрагменты разрушения коллагена I типа и лизосомальные ферменты) выделяются в кровоток и экскретируются почками.

Затем в полость резорбции мигрируют клетки-предшественники, дифференцирующиеся в остеобласты. Последние синтезируют компоненты органического матрикса (остеокальцин, гликозаминогликаны и молекулы коллагена), которые заполняют образовавшееся пространство. На образованном органическом матриксе начинает формироваться неорганический матрикс. В основе этого процесса лежит локальное увеличение концентрации остатков фосфорных кислот вследствие их отщепления от гексозофосфатов или глицерофосфатов основным ферментом остеобластов — щелочной фосфатазой.

Исследования последних лет, касающиеся открытия новых факторов некроза опухоли, их лигандов и рецепторов, позволили существенно расширить представления о развитии, дифференцировке и активности остеокластов. Речь идет об открытии группы факторов, имеющих важнейшее значение для нормального костеобразования. Трансмембранный лиганд активатор костной резорбции, экспрессируемый на поверхности остеобластов, (RANKL — лиганд активатора рецептора ядерного фактора транскрипции каппа В — receptor activation of NF-kappaB-ligand), связывается с рецептором (RANK-рецептором), находящимся на поверхности кроветворных клеток предшественников остеокластов. Следствием данного взаимодействия является индукция дифференцировки и созревания остеокластов. Показано, что экспрессия RANK чрезвычайно важна для нормального развития остеокластов. Третьим важнейшим фактором нормального развития остеокласта является остеопротегерин (OPG), гликопротеин, экспрессирующийся в различных тканях. Кроме того, остеопротегерин вырабатывается остеобластами (Leeuw N.V. et al., 2009). OPG подавляет остеокластогенез. Он выполняет роль ложного рецептора, с которым связывается RANKL, и, таким образом, ингибируется образование зрелых остеокластов, следовательно, подавляется костная резорбция. В экспериментальных исследованиях показано, что у мышей с отсутствующим геном OPG наблюдалось раннее развитие ОП, у взрослых мышей — переломы позвонков, кальцификация аорты и почечных артерий, что и служило причиной смерти (Торопцова Н.В., 2008).

Таким образом, открытие системы RANKL–RANK–OPG позволило значительно расширить представления о патогенезе ОП. Вероятно, баланс между активатором и ингибитором костной резорбции обеспечивает нормальный механизм ремоделирования костной ткани.

Результатом дифференцировки остеобласта является формирование остеоицита, располагающегося внутри костной массы. Им принадлежит важнейшая роль в обеспечении костного метаболизма. Они регулируют активность остеокластов и остеобластов и чувствительны к механическим нагрузкам. Механические нагрузки определяют нормальный костный метаболизм и прочность кости. Известно, что низкая физическая активность неуклонно ведет к снижению прочности костной ткани, является фактором риска развития ОП.

Важнейшую роль в нормальном развитии костной ткани играет правильная дифференцировка клеточных линий мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Оптимальное соотношение остеобластов и адипоцитов, развивающихся из стволовых мезенхимальных клеток, обеспечивает изначально возможность нормального развития костной ткани. В постменопаузальном периоде наблюдается увеличение образования адипоцитов, увеличение содержания в костном мозге жировой ткани, что сопровождается снижением массы костной ткани (Торопцова Н.В., 2009).

В подростковом и юношеском возрасте костная масса постоянно увеличивается и достигает пика к 30–40 годам. Как правило, общая костная масса у женщин меньше, чем у мужчин, а плотность костной ткани у лиц обоего пола одинакова. С возрастом начинается потеря костной массы, однако динамика этого процесса различается в зависимости от пола.

#### ***2.6.4.3. Современные методы лабораторной диагностики метаболических остеопатий***

Диагноз заболевания устанавливают на основании клинических данных, оценки факторов риска, лабораторных, рентгенологических данных и результатов оценки минеральной плотности кости.

ОП — медленно развивающееся заболевание. Некоторые авторы называют его «молчаливой патологией». Клинически он заявляет о себе уже при наличии переломов — чаще тел позвонков. Переломы сопровождаются болевым синдромом. Особенностью переломов при ОП является их возникновение при минимальной травме. Это наиболее характерно для постменопаузального ОП.

Нередки случаи, когда диагноз ставят при проведении планового рентгенологического исследования в связи с другими заболеваниями. При этом обнаруживается снижение высоты тел позвонков или их клиновидная деформация.

Типичные переломы при ОП:

- переломы грудных и поясничных позвонков,
- проксимального отдела бедренной кости,
- дистального отдела лучевой кости.

Случившийся перелом вызывает боль, деформацию и функциональную недостаточность. Остеопоротические переломы позвонков приводят к снижению роста, увеличению грудного кифоза, выраженной боли в спине, нередко хронической, снижению трудоспособности, повышенной смертности. Часто тщательно собранный анамнез позволяет поставить диагноз — ОП.

Если у больного имелись эпизоды боли в спине, появлявшиеся при неловком движении, поднятии тяжести, если у него уменьшился рост более, чем на 2 см за год или на 4 см за всю жизнь, изменилась фигура, спина стала «круглой», а ходьба или вынужденное пребывание в одном положении вызывают утомляемость, то с большой долей вероятности диагноз заболевания: *остеопороз*.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2009 г.), диагноз ОП клинически можно выставить каждой женщине без денситометрического исследования в возрасте 70 лет, перенесшей перелом вследствие минимальной травмы.

### *Лабораторная диагностика остеопороза*

Целью лабораторной диагностики ОП является:

1. Исключение заболеваний, сопровождающихся остеопенией (в том числе таких тяжелых, как метастатическое поражение костей, миеломная болезнь, гиперпаратиреоз и др.).

2. Выяснение причины вторичного ОП.

3. Метаболическая характеристика ОП, что имеет большое значение для выбора метода лечения.

Методы лабораторной диагностики условно можно разделить:

а) на «рутинные лабораторные тесты», позволяющие оценить состояние минерального обмена и системных кальцийрегулирующих гормонов;

б) биохимические маркеры костного метаболизма;

в) дополнительные методы биохимического и гормонального обследования, позволяющие уточнить причину вторичного ОП, а также оценить функциональное состояние некоторых органов и систем (печень, почки, желудочно-кишечный тракт и т. д.), что необходимо при выборе метода лечения;

г) дополнительные методы обследования (расширение спектра гормонального обследования, исследования функции печени, почек, состояния желудочно-кишечного тракта) нередко необходимы для уточнения генеза вторичного ОП, выявления сопутствующих заболеваний и оценки показаний и противопоказаний для выбора того или иного метода лечения.

### *Рутинные лабораторные методы*

Среди рутинных методов оценки состояния минерального обмена важнейшее место отводится определению уровня общего и ионизированного кальция в крови.

При первичном ОП уровень кальция в крови, как правило, находится в пределах нормальных значений. По данным некоторых авторов, постменопаузальный ОП нередко сопровождается повышением уровня кальция в крови.

Гиперкальциемия сопровождает сенильный ОП, развивающийся на почве длительной иммобилизации у больных с переломом проксимального отдела бедра.

Гиперкальциемия служит лабораторным маркером первичного, вторичного или третичного гиперпаратиреоза.

Гипокальциемия наблюдается при остеомалации, при синдроме мальабсорбции и дефиците витамина D.

Определение экскреции кальция с мочой по отношению к содержанию креатинина в этой же порции считается более информативным показателем, чем определение кальция в крови. Полагают, что этот показатель позволяет исключить воздействие алиментарного фактора (питания) и достоверно отражает состояние резорбции костной ткани. Гиперкальциурия характерна для первичного ОП с повышенным костным обменом.

Уровень фосфора в крови при первичном ОП в большинстве случаев нормальный. Гипофосфатемия характерна для первичного гиперпаратиреоза.

Лабораторная диагностика нарушений обмена кальция включает не только исследование общего и ионизированного кальция, неорганических фосфатов в крови, но и экскрецию их с мочой. Исследование рекомендуется проводить дважды — на свободной диете и на диете с фиксированным содержанием кальция (10 мг/кг веса пациента) и фосфора (0,9–1,5 г/кг веса пациента).

Важное место отводится исследованию содержания в крови магния, натрия, калия, альбумина, КОС-параметров, влияющих на содержание кальция в организме и характеризующих его метаболизм.

Паратиреоидный гормон при постменопаузальном ОП чаще нормальный или пониженный. При сенильном и стероидном ОП нередко наблюдается его повышение. Но в основном эти колебания не являются клинически значимыми, так как незначительно превышают нормальные значения.

Основным показанием к определению ПТГ является гиперкальциемия или фосфопения. Максимальное повышение уровня ПТГ отмечается при первичном гиперпаратиреозе (превышает 2–12 раз).

Кальцитонин. Анализ литературных данных и собственные наблюдения свидетельствуют о том, что нет заболеваний костной системы, в формировании которых бы нарушение секреции кальцитонина играло важную роль. Следует признать, что определение уровня кальцитонина при ОП не имеет диагностического значения.

Кальцитриол —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Важная роль кальцитриола в минеральном гомеостазе хорошо изучена. В лабораторной практике разработаны методы определения активных форм витамина D. Определение кальцитриола в крови трудоемко, так как требуется проведение предварительной экстракции из образца, оно имеет значение только в научных исследованиях. Разработаны экстракционные иммуоферментные методы определения кальцитриола, однако референтной процедурой остается высокоэффективная жидкостная хроматография.

25-гидроксивитамин D —  $25(\text{OH})\text{D}$ . Это основная форма витамина D, циркулирующая в кровотоке. Концентрацию этого производного используют в лабораторной практике для оценки содержания витамина D в организме. «Витамин D» — это обобщенное название двух родственных соединений — витамина  $\text{D}_2$  (поступает с пищей) и витамина  $\text{D}_3$  (синтезируется в коже под влиянием ультрафиолета). В настоящее время имеются автоматизированные хемилюминесцентные методы анализа, позволяющие оценить суммарное содержание в организме витамина  $\text{D}_2/\text{D}_3$ .

### *Биохимические маркеры костного обмена*

На протяжении всей жизни в организме человека происходит костное ремоделирование, которое заключается в последовательных процессах разрушения (рассасы-

Биохимические маркёры резорбции и образования кости

Маркеры образования	Маркеры резорбции
<p><i>Продукты остеобластов:</i>  остеокальцин;  щелочная фосфатаза;  костная щелочная фосфатаза</p> <p><i>Продукты формирования коллагена:</i>  сывороточные пропептиды коллагена 1-го типа (С-терминальный — P1CP и N-терминальный — PINP)</p>	<p><i>Продукты остеокластов:</i>  тартрат-резистентная кислая фосфатаза</p> <p><i>Продукты деградации коллагена:</i>  гидроксипролин, пиридинолин и дезоксипиридинолин мочи;  коллагеновые перекрестные группы (collagen cross-links)-N-концевой телопептид, С-концевой телопептид — <math>\beta</math>-Crosslaps</p>

вания) костной ткани (костная резорбция) и последующего синтеза нового костного матрикса, его минерализации (костное формирование). Костное ремоделирование направлено на регуляцию фосфорно-кальциевого гомеостаза. Выделяют биохимические маркеры костеобразования и костной резорбции (табл. 2.78)

Остановимся на характеристике наиболее значимых маркеров костного обмена и лабораторных методах, которые в настоящее время используются для их количественного определения в сыворотке крови и моче.

#### Маркеры костного формирования

Наиболее точными маркерами костеобразования принято считать уровень костного изофермента щелочной фосфатазы и остеокальцин.

Костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ) секретируется остеобластами, участвует в созревании матрикса и его минерализации. Биологическая роль щелочной фосфатазы заключается в расщеплении органического пирофосфата (ингибитора процесса минерализации) до двух неорганических фосфатных остатков, что способствует росту кристаллов гидроксиапатита. Таким образом, КЩФ участвует в минерализации костного матрикса и его созревании. КЩФ осуществляет свое действие при участии кальцитриола.

Время полужизни КЩФ в крови составляет 1–2 дня, фермент не разрушается печенью и выводится почками. Определение концентрации КЩФ считается более значимым показателем, чем определение активности общей щелочной фосфатазы, поскольку повышение последней может быть также связано с повышением печеночной фракции изофермента. Значительное увеличение КЩФ в сыворотке или плазме крови наблюдается при росте костей, болезни Педжета, первичном гиперпаратиреозе, остеомалации и связано с высокой активностью остеобластов. Измерение концентрации КЩФ в сыворотке крови целесообразно применять при обследовании пациентов с ОП, почечной остеодистрофией и метастазами в кости для оценки метаболизма остеобластов. Определение общей щелочной фосфатазы принято в качестве метода диагностики и контроля пациентов с болезнью Педжета.

Отличие ОП от болезни Педжета и почечной остеодистрофии состоит в том, что метаболические костные заболевания отличаются резким изменением обмена костной ткани. Первичный и вторичный гиперпаратиреоз, а также остеомалация,



связанная с дефицитом витамина D, наличие костных метастазов также сопровождаются значительным увеличением активности щелочной фосфатазы.

При ОП метаболические изменения могут быть не столь выраженными или отсутствовать.

Повышение активности щелочной фосфатазы у больных ОП является признаком высокого риска новых переломов костей или сочетания с остеопорозом.

В ряде исследований показано, что клинически достоверное снижение концентрации КЩФ через 3 и 6 месяцев является индикатором изменения ремоделирования костной ткани под действием алендроната.

К числу наиболее изучаемых маркеров костного формирования относится остеокальцин (ОК), который продуцируется активными остеобластами. ОК является неколлагеновым белком костного матрикса, состоит из 49 аминокислотных остатков и имеет М.м. 5,7 кДа. В структуре ОК имеется три остатка  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты. В синтезе ОК участвует витамин К. Карбоксилированные остатки в структуре ОК способны связывать ионизированный кальций, и таким способом белок взаимодействует с гидроксипатитом и участвует в минерализации.

Основная часть остеокальцина (90%) прочно связана с гидроксипатитом, и только 10% вновь синтезированного ОК поступает в кровь. Циркулирующий в периферической крови ОК считается чувствительным маркером костного ремоделирования. Его определение имеет большое диагностическое значение при ОП, гиперпаратиреозе и остеодистрофии. В крови ОК циркулирует в интактной форме (аминокислоты 1–49). Интактный ОК не связан с костным матриксом. Повышение интактного ОК в сыворотке крови отражает синтез новых остеобластов.

После попадания в кровотоки из внеклеточной жидкости остеокальцин подвергается быстрой протеолитической деградации на полипептидные фрагменты: аминокислоты 1–19 (N-концевой), — 20–43 (MID), — 1–43 (N-MID), — 44–49 (C-концевой), — 20–49 (MID-C). Диагностическое значение имеет большой N-MID фрагмент ОК.

При ОП уровень ОК в крови может не изменяться или быть повышенным. Заметно повышается концентрация ОК в период пубертата, когда наблюдается активный рост костей. Поскольку фрагменты ОК экскретируются почками, при выраженном снижении клубочковой фильтрации (хроническая почечная недостаточность) уровень ОК в крови может быть повышен.

Для определения интактного ОК и его большого фрагмента N-MID (аминокислоты 1–43) разработаны иммуноферментные и хемилюминесцентные методы анализа. Вместе с тем выявлены большие колебания концентрации остеокальцина при исследовании одной и той же сыворотки с помощью различных тест-наборов. Частично эти различия могут быть связаны с качеством стандартов, используемых для построения калибровочной кривой для остеокальцина, но наиболее вероятно, что причина колебаний заключается в различной специфичности антител к фрагментам ОК. Предполагается, что большинство методов анализа определяет только N-концевой фрагмент ОК, который не дает информации об истинной концентрации интактного остеокальцина. Вместе с тем более информативны тест-системы, которые распознают как N-концевой, так и средний участки молекулы остеокальцина (N-MID ОК), что соответствует концентрации интактной молекулы ОК. В настоя-

щее время уже разработаны и автоматизированы методы определения ОК — интактного и N-MID на основе двойных антител.

При определении ОК необходимо учитывать его суточные колебания. Показано снижение уровня этого белка в ранние утренние часы и повышение в вечернее время. Для сведения к минимуму вариабельности результатов, обусловленных циркадными ритмами или пищевыми продуктами, проводить забор крови для анализа рекомендуется утром и натощак.

Остеокальцин — является наиболее специфическим маркером остеобластической активности. При первичном ОП определяется нормальный и/или слегка повышенный уровень остеокальцина. Его повышенное содержание при первичном ОП выявляется у лиц с высоким уровнем костного обмена. Повышение уровня остеокальцина при сенильном ОП может указывать на увеличение риска переломов бедра.

Коллаген I типа — основной белок матрикса кости. Он синтезируется остеобластами в виде предшественника проколлагена I типа, который имеет дополнительные N- и C-концевые пропептиды. В процессе фибрилlogenеза сначала специфические пептидазы отщепляют от проколлагена I типа дополнительные карбокси- и аминоконцевые фрагменты, молекула коллагена I типа превращается в молекулу тропоколлагена и включается в построение коллагеновых волокон. Пропептиды коллагена I типа высвобождаются в кровь исключительно при синтезе коллагена.

N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP) имеет глобулярную структуру с М.м. 117 кДа, которая стабилизирована дисульфидными связями. Период полужизни свободного PINP в сыворотке крови составляет 6–8 мин.

C-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP) также имеет глобулярную структуру с М.м. 70 кДа, он выводится из кровотока путем связывания с рецепторами эндотелиальных клеток печени.

Соотношение между количеством коллагена, откладываемого в костный матрикс, и количеством пропептидов PICP или PINP, поступающих в кровоток, теоретически равно 1, поэтому по уровню PICP (PINP) можно косвенно судить о способности остеобластов синтезировать коллаген I типа. PICP не фильтруется почками, и, следовательно, его уровень в крови не зависит от состояния клубочковой фильтрации.

Концентрация PINP в сыворотке крови отражает изменения в синтезе de novo коллагена I типа. Определение PINP применяется при обследовании женщин с постменопаузой на ОП и для оптимизации терапии.

#### *Маркеры костной резорбции*

Кислые фосфатазы относятся к группе лизосомальных ферментов остеокластов, которые проводят гидролиз фосфорных моноэфиров в кислой среде. С помощью электрофореза было выделено шесть изоферментов (типы 0–5). В процессе активной резорбции кости остеокласты секретируют две формы кислой фосфатазы: изофермент с М.м. 100 кДа, который ингибируется тартратом и тартратрезистентный изофермент (ТРКФ) с М.м. 34 кДа. Уровень ТРКФ остеокластов увеличивается при действии ПТГ и уменьшается под влиянием кальцитонина. В норме небольшие количества ТРКФ присутствуют в печени, простате, почках, эритроцитах и тромбоцитах.

Продукты деградации коллагена I типа. Молекулы костного коллагена образованы тремя субъединицами, каждая из которых представляет собой полипептидную цепь, содержащую примерно 1000 аминокислот. Коллаген I типа содержит две  $\alpha 1(I)$ -цепи и одну  $\alpha 2$ -цепь; формула его субъединичной структуры —  $[\alpha 1(I)_2 \alpha 2]$ .

Все другие типы коллагенов содержат по три идентичные  $\alpha$ -цепи. Характерной особенностью коллагена I типа является высокое содержание остатков гидроксипролина. Отдельная цепь коллагена I типа представляет плотную левозакрученную спираль, содержащую три аминокислотных остатка на виток, а три цепи образуют тройную спираль, которая формируется за счет жестких пирролидиновых колец аминокислот, ограничивающих гибкость цепи и способствующих формированию вторичной структуры в виде трехцепочечной структуры. После образования тримеров и их объединения в фибриллы между цепями образуются ковалентные связи.

В процессе остеокластической резорбции кости в кислой среде под воздействием протеаз происходит деградация коллагеновых фибрилл на разной величины пептидные фрагменты: поперечно связанный C-телопептид коллагена I типа (СТх), поперечно связанный N-телопептид коллагена I типа (NTх), свободные формы пиридинолина (Pуг) и дезоксипиридинолина (Друг), а также Pуг и Друг, связанные с остатками пептидов различных размеров (общие Pуг и Друг), которые появляются в кровотоке и экскретируются с мочой.

В процессе резорбции карбокситерминальный телопептид (СТх), содержащий сшивку из Pуг или Друг с фрагментом молекулы коллагена, попадает в кровоток, а затем в мочу. В составе карбокси-терминального телопептида коллагена I типа (СТх) имеются две  $\alpha 1(I)$ -цепи. В отличие от NTх, СТх в крови подвергается дальнейшей деградации с образованием большого количества продуктов, различающихся по строению и величине. C-концевой телопептид получил название CrossLaps. Различают  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеры CrossLaps. Доля  $\beta$ -изомеров возрастает при старении кости, поэтому повышение концентрации « $\beta$ -кросслапов» свидетельствует о резорбции кости взрослого человека, а повышение уровня  $\alpha$ -изомеров — о резорбции молодой кости.

Очень часто под термином  $\beta$ -CrossLaps подразумевается C-терминальный телопептид, продукт деградации коллагена I типа. Хемилюминесцентный метод определения этого показателя широко используется в лабораторной диагностике ОП.

Иммунохимическое определение СТх ( $\beta$ -CrossLaps) коррелирует с результатами гистоморфометрии биоптатов кости. Отмечены суточные колебания в крови с пиком концентрации в ночное время. При костном метастазировании наблюдается более чем 20-кратное увеличение концентрации C-телопептида в сыворотке крови, его уровень увеличивается после менопаузы и приходит к норме через год после лекарственной терапии бифосфонатами. Концентрация СТх у детей выше, чем у взрослых.

Дезоксипиридинолин (Друг) образуется вследствие ферментативного воздействия лизирующей оксидазы на аминокислоту лизин. При резорбции костей Друг выделяется в кровоток и экскретируется в мочу в неизменном виде.

На сегодняшний момент признано, что наибольшей специфичностью отличается определение поперечных сшивок коллагена из пиридинолина и дезоксипиридинолина.

Друг считается более специфичным маркером костной резорбции, чем Pуг, так как Pуг находится не только в кости, но и в хряще и других тканях, содержащих разные

типы коллагена. Доля Друг в костной ткани значительно больше. В ряде исследований показано, что экскреция Друг увеличивается при повышении костной резорбции. Выведение Руг с мочой не всегда связано с повышением резорбции костной ткани. Руг отражает обмен коллагена других тканей, которые его содержат, например хряща. При одновременном с костной резорбцией поражении хрящей определенное пиридинолина не адекватно степени костной резорбции, поскольку неизвестна доля Руг, связанного с разрушением коллагена II типа хрящевой ткани. Концентрация Друг не зависит от алиментарного фактора. Уровень Друг обычно приводят в соответствие с концентрацией креатинина в моче.

Для исключения суточных колебаний этого показателя концентрацию Друг определяют во второй порции утренней мочи, которую забирают в одно и то же время (около 11.00 ч).

Пиридинолин и дезоксипиридинолин и мочевые пептиды (N-концевой телопептид и C-концевой) довольно точно отражают костную резорбцию. Эти биохимические маркеры могут быть использованы для оценки риска развития остеопороза, для динамического наблюдения в качестве показателя изменения кости, в том числе на фоне терапии.

Маркеры резорбции (Друг и  $\beta$ -CrossLaps) рекомендуется использовать для предсказания риска переломов. Показано, что превышение более чем на два стандартных отклонения средних значений Друг и  $\beta$ -CrossLaps для женщин в менопаузе связано с двукратным увеличением риска переломов от ОП.

Наиболее эффективными показателями костеобразования признаны остеокальцин и изофермент костной щелочной фосфатазы (определение массовой доли), а маркерами резорбции — Друг и  $\beta$ -GrossLaps в моче.

Клиническое применение современных биохимических маркеров костного обмена представлено в табл. 2.79.

По данным многочисленных исследователей, биохимические маркеры костного ремоделирования используются для наблюдения за динамикой минерального обмена в костной ткани при длительном лечении ОП: они значительно раньше (несколько месяцев терапии) позволяют определять эффективность того или иного препарата, чем изменение МПК, измеренное с помощью остеоденситометрии (заметные изменения МПК наступают за период более года терапии).

В 2004 г. Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам опубликовал рекомендации по использованию маркеров ремоделирования костной ткани. Маркеры костного ремоделирования могут использоваться не только для оценки ОП. Они имеют диагностическое значение при других патологиях костной ткани — болезни Педжета, гиперпаратиреозе (первичном и вторичном) и других метаболических заболеваниях костей. В ряде исследований убедительно показано, что биохимические маркеры костного ремоделирования информативны для раннего выявления лиц, имеющих исходно высокую скорость потери костной массы при скрининге остеопороза в группах риска (преклонный возраст пациента, частые переломы, операции на желудке и др.). С этой же целью проводится измерение концентрации гормонов.

Таким образом, сегодня биохимические маркеры ремоделирования костной ткани диагностически значимы не только при ведении пациентов с ОП. Сферами их

**Клиническое применение современных биохимических маркёров  
ремоделирования костной ткани**

Наименование показателя	Клиническое применение
Остеокальцин (N-MID)	Прогноз темпа потери костной массы у лиц с высоким дефицитом гормонов; первичный гиперпаратиреоз; болезнь Педжета; гипертиреозидизм с почечной недостаточностью; мониторинг костного метаболизма (формирования) при назначении антирезорбтивной терапии
Дезоксипиридинолин (Dpyr)	Выявление пациентов с высоким риском развития остеопороза; маркер резорбции кости; эффективность антирезорбтивной терапии; остеолитический рак с метастазами в кость; первичный гиперпаратиреоз; гипертиреоз; болезнь Педжета; прогноз перелома шейки бедра
Коллагеновые перекрестные группы и С-концевые телопептиды коллагена I типа ( $\beta$ -Crosslaps)	Маркер резорбции кости; прогноз восстановления минеральной плотности кости после антирезорбционной терапии (гормонозаместительная, бисфосфонатами); прогноз перелома шейки бедра

использования также являются мониторинг терапии и возможность предсказывать риск переломов. Биохимический мониторинг терапии пациентов с ОП помогает выявлять пациентов не ответивших на терапию или не принимающих препараты регулярно, что способствует своевременной оптимизации лечения.

**2.6.4.4. Современные методы лучевой диагностики метаболических остеопатий**

Диагностика МО основывается на данных анамнеза, клинической картины, дополнительного обследования. Для выявления вторичных МО большое значение имеет диагноз заболевания или определение способного их вызывать ятрогенного воздействия.

В комплексной диагностике ОП широко используются лучевые методики, которые позволяют выявить изменения, происходящие в костной ткани. В ряду диагностических мероприятий до настоящего времени наиболее доступным методом остается рентгенография скелета. Исследование скелета позволяет определить локализацию и распространенность патологического процесса, в ряде случаев провести дифференциальную диагностику с заболеваниями, сопровождающимися изменением структуры и массы кости, а также степени ее минерализации: гиперпаратиреоидная остеодистрофия, первичная опухоль кости, метастазы в скелет, миеломная болезнь и др. (Шотемор Ш.Ш. и др., 1975; Новикова Э.З., 1982, и др.).

Минимальный объем рентгенологического исследования скелета должен включать снимки черепа в боковой проекции, одномоментную рентгенографию кистей рук в ладонной проекции, грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях, заднюю рентгенограмму таза и проксимальных отделов бедренных костей.

Стандартное рентгенологическое исследование скелета кроме диагностики переломов позволяет проводить качественный анализ состояния костной ткани с выделением трех или четырех степеней ОП (минимальной, небольшой, умеренной, резко выраженной), а также оценить изменения, более характерные для ОП или остеомалиции. Чувствительность визуального анализа рентгенограмм не высока — четкие признаки ОП выявляются при потере до 25–30% массы костной ткани (Карлова Н.А., 1998; Мурзин Б.А., 1998).

О потере костной массы на рентгеновском снимке можно судить по снижению интенсивности тени кости по сравнению с мягкими тканями. Однако оценка этого симптома достаточно субъективна и зависит от качества снимков и массы тела пациента.

Необходимо отметить, что и по сей день рентгенологический метод остается распространенным методом диагностики ОП, хотя рентгенологические признаки ОП появляются тогда, когда 20–30% костной массы уже потеряно. В настоящее время разработаны четкие критерии, позволяющие поставить диагноз ОП при рентгенологическом исследовании скелета. Рентгенография костей является единственным методом исследования, позволяющим оценить анатомические особенности костей и структуру костной ткани, а также различные повреждения костей.

В соответствии с клиническими рекомендациями исследование минеральной плотности костей является первым звеном в диагностике метаболических заболеваний скелета и практически единственным методом неинвазивной оценки риска перелома при ОП. Современными методами диагностики остеопении, регистрирующими потери уже 2–5% массы костной ткани, является остеоденситометрия (ОДМ): изотопная (моно- и двухфотонная абсорбциометрия), рентгеновская (моно- и двухэнергетическая абсорбциометрия), ультразвуковая денситометрия и компьютерная томография (Haidekker M.A. et al., 1997; Fauchet M. et al., 1998; Kroger H., Reeve J., 1998).

Одним из методов, позволяющих изучить МПК, является количественная компьютерная томография, которая проводится на КТ с использованием специального программного обеспечения и калибровочного фантома (Cann C.E. et al., 1980). Преимущество метода состоит в возможности селективного анализа губчатой и компактной кости в единицах объемной плотности с точностью 5–10% и воспроизводимостью 2–4% (Guglielmi G. et al., 1997). Исследованию подлежат в основном поясничные позвонки (Haidekker M.A. et al., 1997). Основные недостатки количественной КТ связаны с трудностями исследования периферического скелета, большой суммарной дозой нагрузкой при динамическом наблюдении за пациентом и высокой стоимостью исследования (Власова И.С., 1998).

В последнее время особое внимание клиницистов привлекает возможность исследования костной ткани при помощи ультразвука — ультразвуковая остеоденситометрия (УЗОДМ). В УЗОДМ скорость проведения ультразвука отражает эластические свойства костной ткани и объемную минеральную плотность. Измеряемый

в некоторых методиках декремент затухания ультразвуковых волн в объекте или связанные с ним величины ассоциируются с плотностью состава и качеством структуры трабекулярной кости (Rosenthal L. et al., 1996).

Как правило, УЗОДМ предназначены для измерения плотности в некоторых отделах периферического скелета: пяточной кости и голени. При оценке полученных результатов следует учитывать зависимость данных участков скелета от нагрузок: характера работы, особенностей привычной обуви и т. д. (Рахманов А.С. и др., 1998).

Плохая воспроизводимость составляет существенную проблему, которая неотступно преследует УЗОДМ. Вместе с тем УЗОДМ надколенника и голени, в отличие от исследования пяточной кости, показали низкую диагностическую чувствительность к снижению МПК в осевом скелете. Возможно, это связано тем, что измеряется скорость прохождения ультразвука (SOS) поверхности компактной кости.

В литературе имеется значительное число работ, посвященных использованию магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике ОП. Использование МРТ позволяет исследовать структуру межпозвонкового диска, состояние замыкательных пластинок тел позвонков.

Исследование МПК методом МРТ в настоящее время проводится только в научных целях и до внедрения его в клиническую практику необходимо провести работу по созданию референтной базы и стандартизации результатов (Machann J. et al., 1998).

Остеоденситометрическое исследование, как правило, является первым звеном в диагностике метаболических заболеваний скелета и практически единственным методом неинвазивной оценки риска перелома при ОП.

Метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии наиболее широко применяется в клинической практике благодаря высокой точности и воспроизводимости, возможности исследовать различные регионы скелета, а также, что немало важно, низкой дозовой нагрузке при обследовании пациента (Gluer C.C. et al., 1990; Blake G.M., 1998; Fukunaga M., Sone T., 1998).

Остеоденситометры позволяют исследовать периферические и центральные отделы скелета. Наиболее часто объектами денситометрии являются поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра, дистальная часть предплечья, а также весь скелет. Дозовая нагрузка колеблется от 0,02 до 4,8 мБэр.

Вместе с тем это не означает, что остеоденситометрию необходимо проводить всем поголовно в возрасте, например, 50 лет. Целесообразность использования метода в сочетании с клиническими данными, оценкой факторов риска значительно повышает его информативность.

Наиболее точным методом оценки риска переломов и снижения минеральной плотности кости является ее проведение в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей.

Показаниями к проведению остеоденситометрии являются следующие критерии:

- женщины в возрасте 65 лет и старше;
- женщины в период постменопаузы в возрасте до 65 лет с факторами риска;
- мужчины в возрасте 70 лет и старше;
- взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе;
- взрослые с заболеваниями или состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно женщины в возрасте старше 45 лет и мужчины в возрасте 60 лет;



- взрослые, принимающие препараты, снижающие костную массу;
- мониторинг эффективности лечения ОП.

Следует подчеркнуть, что стандартная рентгенография и остеоденситометрия в сочетании дают значительно больше информации в отношении оценки ОП, его осложнений, позволяет провести дифференциальный диагноз между различными патологическими процессами в костях.

#### ***2.6.4.5. Метаболические остеопатии при лучевых поражениях***

Широкое использованию источников ионизирующего излучения в различных отраслях народного хозяйства, медицине и науке, техногенные катастрофы, военные ядерные испытания способствуют увеличению частоты лучевых поражений. Естественно, увеличилась и возможность заболеваний из-за вредного воздействия ИИ. Биологическое действие ионизирующей радиации может быть обусловлено как внешним облучением, так и внутренним вследствие инкорпорации радиоактивных веществ.

Большое значение при оценке радиационно-обусловленных эффектов имеют особенности излучения (вид и энергия), распределение дозы во времени, а также возраст и индивидуальные особенности облученного организма (Крылов В.М., 1982). Лучевые повреждения костной ткани развиваются, главным образом, при поглощенной дозе, превышающей 30 Гр. Поражение кости возникает чаще у лиц молодого возраста при низкоэнергетическом облучении, обычно рентгеновском (Зедгендзе Г.А. и др., 1983).

Существует группа радионуклидов, обладающих избирательной способностью к накоплению в костной ткани. К ним относятся: радий, торий, плутоний, цирконий, итрий, барий, стронций и др. Патологические процессы, развивающиеся в костях в результате внутреннего облучения, по своему характеру напоминают таковые при внешнем облучении и определяются не только их количеством и характером излучения, но и продолжительностью периода полураспада и быстротой выведения из организма (Кишковский А.Н. и др., 1979).

В большинстве работ, посвященных воздействию ИИ на костную ткань, использованы данные обследования лиц, подвергавшихся облучению в ходе профессиональной деятельности либо получавших лучевую терапию по поводу опухолей.

Лучевые изменения в виде ОП, остеосклероза, атрофий и перестройки костной структуры встречаются в различных сочетаниях и неодинаковой степени. Процесс, как правило, начинается с rarefакции костей и лишь позднее присоединяется остеосклероз и перестройка. При тяжелых лучевых поражениях на фоне диффузного ОП нередко развивается очаговый некроз, пораженные отделы кости приобретают ноздреватую структуру. Участки остеонекроза в дальнейшем могут постепенно рассасываться и замещаться соединительной тканью или обызвествляться.

Аналогичные результаты получены при обследовании пациентов, подвергшихся облучению различными источниками излучения по поводу злокачественных опухолей.

В настоящее время продолжается изучение последствий воздействия ИИ при испытаниях ядерного оружия и его применения в Хиросиме и Нагасаки. В период с 1950 по 1965 г. исследовался аутопсийный материал лиц, подвергшихся атомной бомбардировке. Только в одном случае установлен факт наличия остеосаркомы.

Смертность от злокачественных опухолей костной ткани у переживших бомбардировку с 1950 по 1985 г. составила 0,4 на 100 000 населения (Shimizu Y. et al., 1990). В 1963 г. с помощью рентгенографии костей бедра, рук и позвоночника было обследовано 264 человек, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме. Японские исследователи выявили ОП у 14 из 43 женщин 50 лет и старше и у 2 из 44 моложе 50 лет, которые находились менее 2 км от эпицентра взрыва (Effects..., 1995). Однако S. Fujiwara и соавт. (1991) при обследовании с 1958 по 1986 г. более 14 тыс. жителей Хиросимы и Нагасаки, подвергшихся атомной бомбардировке, не выявили зависимости между частотой переломов в грудном отделе позвоночника, фактом и дозой облучения.

При анализе данных о состоянии здоровья у ЛПА на ЧАЭС установлено, что с 5–7-го года после аварии на ЧАЭС наблюдается устойчивый рост заболеваний костно-мышечной системы у ЛПА, которые занимают первое–второе ранговое место. При этом наибольший достоверный риск заболеваемости костно-мышечной системы наблюдался у ЛПА, получивших дозу облучения более 20 сГр и находившихся в зоне аварии в 1986 г. (Никифорова И. Д. и др., 2000).

Изучение МО у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии позволило установить, что признаки этой патологии, выраженной в различной степени, обнаруживаются у 30–70% обследованных с соответствующими жалобами, причем чаще у ликвидаторов 1986 г.

Анализ рентгенограмм позвоночника участников ЛПА на ЧАЭС показал признаки небольшого и умеренного ОП у 81% пациентов, а при оценке рентгенограмм костей голени в 50% случаев выявлены периостальные наслоения — симптом Пьер–Мари–Бомберра, характерный для туберкулезной, раковой и ряда других интоксикаций (Дедов И.И. и др., 1995, 1996).

С.Ю.Матвеев (1998) с помощью ультразвуковой остеоденситометрии большеберцовой кости и компьютерной томографии позвоночника выявил признаки ОП у участников ЛПА на ЧАЭС, выраженность которых зависела от дозы облучения.

При исследовании МПК у 49 участников ЛПА методом DEXA на аппарате «Norgland» признаки ОП были выявлены в позвоночнике и проксимальном отделе бедра у 43–73% обследованных лиц (Дедов И.И. и др., 1995). Близкие данные были получены при обследовании 46 лиц В.П. Харченко и соавт. (1993, 1994).

Гистоморфометрическое исследование биоптатов костной ткани из гребешка подвздошной кости 16 участников ЛПА выявило три типа изменений: а) в 12,5% — сохранение объема губчатой кости и ОП кортикальной кости; б) в 50% — одновременная потеря губчатой и кортикальной кости (смешанная форма ОП) и в) в 37,5% — увеличение объема губчатой кости сочетающееся с уменьшением или полным отсутствием линий склеивания в губчатой кости, снижением аппозиции нового костного вещества в кортикальной пластинке и отсутствием остеонной ткани (остеосклероз). Во всех случаях отмечалось резкое снижение эффективности колониеобразующей способности стромальных клеток (Дедов И.И. и др., 1995, 1996).

В экспериментальных исследованиях были получены близкие данные. Так, при введении внутривенно крысам и собакам смеси нитрата плутония-239, хлорида цезия-137 и радиоактивного йода-131, характерной для комбинации радионуклидов в зоне аварии на ЧАЭС в 1986 г., и при внешнем гамма-облучении в дозах

0,25–1 Гр были выявлены характерные изменения. Через 6 мес после инкорпорации радионуклидов и 16 мес после внешнего облучения появились рентгено- и гистологические признаки патологических изменений: дезорганизация архитектоники компактной части диафиза, истончение трабекул губчатой части кости, расширение костномозгового канала с последующим (через 20–30 мес) уменьшением костной массы, появлением микродефектов на поверхности трабекул и дефектов гиалиновой хрящевой ткани. Данные изменения, по утверждению автора, носили дозовую зависимость (Матвеев С.Ю., 1998).

Наиболее частой жалобой, которую можно связать с заболеванием опорно-двигательного аппарата у ликвидаторов, являются боли (оссалгии) с преимущественной локализацией в позвоночнике (88%), главным образом поясничном и шейно-грудном отделах, в костях нижних (81%) и верхних (53%) конечностей. Боли носят в основном нагрузочный характер, в части случаев сочетаются с зябкостью, парестезиями, мышечной слабостью. Отмечается также болезненность костных образований при пальпации и поколачивании. Не отмечено у обследованных выраженных изменений осанки, снижения роста, отчетливого увеличения частоты спонтанных или спровоцированных небольшими травмами переломов костей, хотя и имеются сообщения о единичных случаях патологической компрессии позвонков на почве остеопороза у участников ЛПА (Дедов И.И., Дедов В.И., 1996; Зубовский Г.А. и др., 1999).

Признаки МО обнаружены у 40–78% ликвидаторов с соответствующими жалобами, главным образом у лиц, участвовавших в ЛПА в 1986 и 1987 гг. Частота резко снижения плотности костной ткани (ОП) не велика и колеблется, по различным данным, от 1 до 5%. В большинстве случаев остеопения сочетается с остеохондрозом и спондилезом.

Сотрудниками ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (ВЦЭРМ) проводилось динамическое наблюдение за состоянием здоровья участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде — через 13, 17 и 23 года после катастрофы (рис. 2.50). Показана высокая частота распространенности остеопенического синдрома (ОПС) — остеопении и ОП среди мужчин.

Исследование МПК были проведены методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре DPX-L фирмы «Luna» (США) одним оператором.

Так, в 1999 г., по данным денситометрического обследования, в группе ликвидаторов из 100 человек (медиана возраста — 45 лет) ОПС был выявлен в 80% случаев — в 11% случаев ОП и в 69% случаев остеопения.

Через четыре года наблюдения в 2003 г. при обследовании 29 человек аналогичного возраста (медиана возраста — 45 лет) данные по распространенности остеопоротических изменений у ликвидаторов, проживающих в Северо-Западном регионе России, практически не изменились. ОП выявлен в 10% случаев.

Позднее, в 2009 г., при обследовании 79 ликвидаторов ОПС был выявлен в 65,8% случаев. На данный период наблюдения возраст обследованных увеличился еще на 6 лет. Если в течение динамического наблюдения частота ОПС среди мужчин-ликвидаторов не возросла, то доля пациентов с ОП имела тенденцию к увеличению и в 2009 г. уже составляла 16,4%.

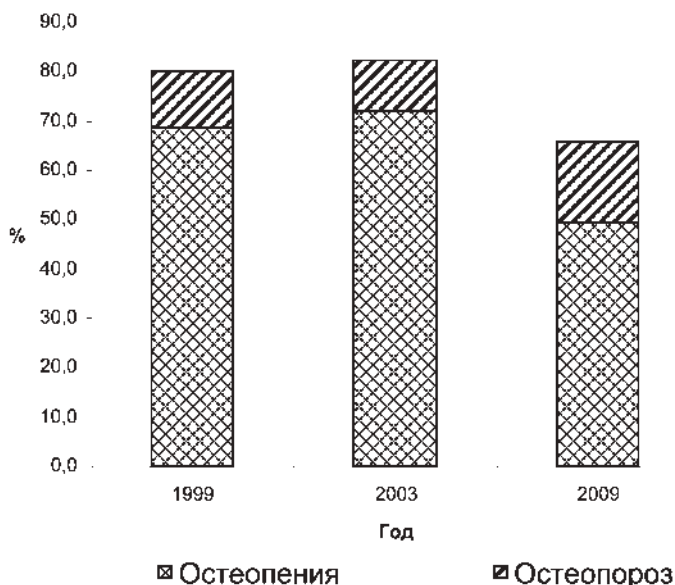


Рис. 2.50. Частота выявления остеопенического синдрома среди ликвидаторов в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС

По нашим данным, изменения МПК у ликвидаторов, обнаруженные с помощью двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии, носят разнонаправленный характер и не одинаковы в различных отделах скелета. Через 5–7 лет после аварии на ЧАЭС у ликвидаторов изменения в поясничном отделе позвоночника отмечаются у 49% пациентов, причем в 12% случаев отмечено увеличение МПК, в 37% — ее снижение. В проксимальном отделе бедра наиболее часто снижение МПК регистрируется в зоне Уарда (44%), в области шейки бедра и большого вертела (30 и 24%). Почти в половине случаев остеопения в поясничном отделе позвоночника сочетается со снижением МПК в проксимальном отделе бедра. Через 19–20 лет после аварии на ЧАЭС остеопенический синдром выявлен у 74% пациентов. Значения T-оценки находились в пределах от  $-1SD$  до  $-3,2 SD$ . Из них у 51,4% отмечалось изолированное поражение костной ткани с преимущественно трабекулярным типом строения, изолированное поражение костной ткани с преимущественно кортикальным типом строения отмечалось у 2,7%, смешанный тип поражения (трабекулярная и кортикальная кость) наблюдался у 45,9%. Исследование объемной минеральной плотности кости поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии выявило более значительное (значения T-оценки находилось в пределах от  $-1SD$  до  $-5,14 SD$ ) снижение значений минеральной плотности кости у 80% ликвидаторов, что, возможно, объясняется преимуществами метода количественной компьютерной томографии.

Неравномерность изменения костной массы в различных отделах скелета существенно влияет на показатели остеоденситометрии. Так, при исследовании по методике «Все тело» изменения выявлены у 32%, увеличение МПК отмечено в 19%, снижение — в 13% случаев, причем повышение МПК в костях рук обнаружено в 82%

случаев, что искажает итоговую оценку, маскируя остеопению в других отделах скелета. Снижение Z-оценки МПК в шейке бедра, треугольнике Уарда и поясничном отделе позвоночника наблюдалось преимущественно у лиц, выполнявших наиболее опасные работы в (на) сооружениях АЭС около разрушенного энергоблока при наиболее высоких уровнях радиации (использование просвинцованных средств защиты) и получивших наибольшие дозы облучения (более 20 сГр) (Никифорова И.Д. и др., 2000).

#### ***2.6.4.6. Влияние возрастных изменений гормонально-метаболических показателей на формирование остеопороза у ликвидаторов***

За время, прошедшее после Чернобыльской катастрофы лица, подвергшиеся радиационному воздействию, перешли в тот возрастной период, когда начинают проявляться инволютивные изменения обмена веществ.

Старение в норме сопровождается потерей костного минерала, изменением плотности костной ткани и преимущественным разрушением трабекулярной архитектуры кости. Зависимые от возраста факторы объясняют формирование сенильного ОП у мужчин.

Мы попытались определить влияние возрастных изменений гормонально-метаболических показателей на формирование ОП у мужчин, принимавших в возрасте 30–50 лет участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. В 2009 г. в клинике ВЦЭРМ обследовано 79 мужчин-ликвидаторов, среди них в возрасте до 60 лет было 52 человека (медиана возраста — 52 года), а в возрасте более 60 лет — 27 человек (медиана возраста — 61). На момент обследования данный контингент лиц постарел на 20 лет.

Частота распределения ОПС в зависимости от возраста обследованных лиц представлена на рис 2.50. По классификации возрастных периодов ВОЗ (1973 г.) мужчины старше 60–74 лет считаются пожилыми. В нашем исследовании 34,2% лиц относилось к данной категории. С увеличением возраста изменилась структура потери МПК — среди пожилых пациентов уменьшилась доля лиц без изменения МПК и с остеопенией, но увеличилась с ОП (рис. 2.51).

Гормонально-метаболические факторы, влияющие на инволюционное изменение скорости потери костной массы у мужчин, по-видимому, играют важную роль в патогенезе ОП.

У мужчин-ликвидаторов без ОПС была выявлена достоверная зависимость от возраста ДГЭА-сульфата, гормона роста, общего тестостерона и кальцидиола — 25(ОН)D (табл. 2.80). Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в таблице, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквартильном отрезке [25; 75] в соответствии с современными требованиями.

Мы не получили изменения показателей минерального обмена, хотя, по данным некоторых авторов, общий и ионизированный кальций немного снижается с возрастом, а экскреция с мочой увеличивается (Nordin В., 1991). Эти противоречия могут быть связаны с использованием различных методик и критериев отбора, а также географической вариабельностью гомеостаза кальция.

Возраст оказал небольшое влияние на концентрацию интактного ПТГ, медиана показателя увеличилась у пожилых ликвидаторов, однако эта разница не была досто-

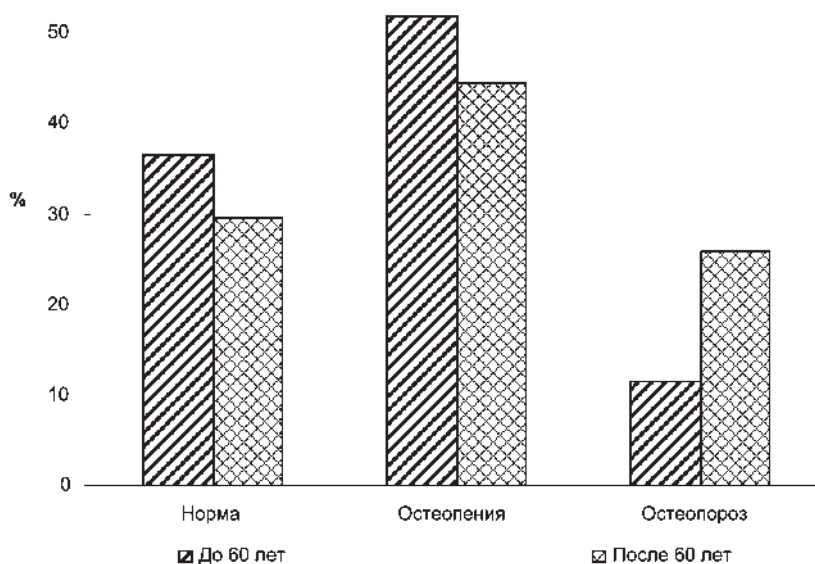


Рис. 2.51. Структура возрастных остеопоротических изменений у мужчин-ликвидаторов

Таблица 2.80

**Влияние возраста на изменение гормонально-метаболических показателей у мужчин-ликвидаторов**

Параметр, единицы измерения	Возраст		P*
	до 60 лет (n = 19)	после 60 лет (n = 8)	
Са общий, ммоль/л	2,4 [2,2; 2,5]	2,4[2,3; 2,5]	0,5591
Са ионизир. моль/л	1,19 [1,16; 1,21]	1,20[1,18; 1,20]	0,9418
ТТГ, мМЕ/л	1,5 [1,2; 2,1]	1,2 [0,8; 1,9]	0,3666
ДГЭА-с, мкмоль/л	4,7 [3,1; 7,5]	2,4 [1,8; 2,6]	<b>0,0026</b>
СТГ, нг/мл	0,2 [0,1; 0,5]	0,7 [0,1; 1,3]	<b>0,0790</b>
ИРФ-I, нг/мл	86 [72; 141]	112 [91; 135]	0,1516
Е2, пмоль/л	164 [129; 207]	165 [135; 207]	0,8318
Т, нмоль/л	14,6 [10,7; 16,3]	12,9 [11,4; 16,1]	<b>0,0261</b>
ПТГ, пмоль/л	4,7 [3,7; 5,3]	6,5 [3,6; 7,8]	0,3666
Кальцитонин, пг/мл	2,9 [0,9; 6,0]	5,5 [1,1; 9,3]	0,6327
25 (ОН)D, нмоль/л	98 [80; 103]	77 [72; 84]	<b>0,0631</b>
ОК, нг/мл	7,8[ 6,7; 9,0]	6,2[4,1; 7,7]	0,0844
Остаза, мкг/л	12,5 [10,7; 13,2]	10,9 [8,6; 13,2]	0,1932
Друг/Сг, нмоль/мкмоль	3,6[3,1; 4,2]	3,2[2,5; 4,2]	0,1843

*Примечание.* \* Значение P для U-теста Манна–Уитни, выделены статистически значимые различия.

верной. Возможно, едва уловимая гипокальциемия ( в нашем случае гипокальциемия не была подтверждена лабораторными методами) является важной причиной зависимых от возраста изменений секреции ПТГ.

Мы получили достоверное увеличение с возрастом гормона роста. По данным литературы, старение сопровождается прогрессирующим, но изменчивым снижением уровней СТГ и ИРФ-1. Изменчивость статуса СТГ, которая проявляется в любом возрасте, обуславливается циклическим характером секреции гормона и его гетерогенностью.

Достоверное снижение с возрастом уровня 25-гидроксивитамина D является основным фактором, определяющим возрастной дефицит продукции кальцитриола 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Возможно, компенсаторное повышение уровней гормона роста и ИРФ-I стимулирует почечный синтез кальцитриола. Дефицит витамина D зависит от низкой солнечной инсоляции, характерной для Северо-Запада России, снижения абсорбции кальция в кишечнике, низким поступлением витамина D с пищей.

Показана тенденция к повышению уровня кальцитонина при старении мужчин, хотя роль этого показателя в нормальных физиологических процессах обсуждается. Высказывается мнение, что с возрастом уровень кальцитонина может снижаться. Однако нет данных, подтверждающих негативное влияние низкого кальцитонина на потерю костной массы.

Исследование у мужчин Друг не выявило повышения с возрастом. Наблюдалась тенденция к инволюционному снижению остеокальцина, концентрация костной щелочной фосфатазы практически не изменилась. Можно предположить, что обмен костной ткани у мужчин не повышается с возрастом.

Таким образом, показано, что большинство факторов, связанных с метаболизмом кальция, меняется в процессе физиологического старения. Выявленные возрастные изменения гормонально-метаболических показателей далее будут учтены при сопоставлении групп сравнения — мужчин-ликвидаторов с ОПС и без изменения МПК.

#### ***2.6.4.7. Минеральная плотность кости и биохимические показатели костного метаболизма у ликвидаторов***

Используя современный метод диагностики ОП — DEXA, было выявлено изменение МПК до остеопении у 39 человек (49,4%), до ОП у 13 человек (16,4%), без изменения МПК у 27 человек (34,2%). Пациенты без изменения МПК составили контрольную группу.

При проведении денситометрии измерялась МПК поясничного отдела позвоночника (L<sub>I</sub>–L<sub>IV</sub>), МПК проксимального отдела левой бедренной кости (БК), МПК левого предплечья.

В табл. 2.81 представлены данные по распространенности ОП и остеопении у мужчин-ликвидаторов в различных отделах скелета.

Наименьшие изменения наблюдались в области тел позвонков, а наибольшие в дистальном отделе предплечья и шейки бедра.

Значения T-оценки находились в пределах от –1SD до –3,2 SD. У ЛПА преобладало изолированное поражение костной ткани преимущественно с трабекулярным



Таблица 2.81

**Распространенность остеопороза и остеопении у мужчин-ликвидаторов  
в различных отделах скелета (n = 79)**

Отдел скелета	ОП	Остеопения
L <sub>I</sub> -L <sub>IV</sub>	6 (7,6%)	24 (30,4%)
Проксимальный отдел левой БК	5(6,3%)	41 (51,9%)
Кости левого предплечья	9 (11,4%)	32 (40,5%)

типом строения, в незначительном количестве случаев был выявлен смешанный тип поражения, в единичных случаях — изолированное поражение костной ткани с преимущественно кортикальным типом строения.

*Биохимические показатели костного обмена*

В группе мужчин-ликвидаторов с ОПС и без изменения МПК не было выявлено статистически значимых различий между уровнями общего кальция, ионизированного кальция, эстрадиола, тестостерона, кальцитонина, остазы и дезоксипиридинолина (табл. 2.82 и 2.83).

Таблица 2.82

**Характеристика групп исследования лиц до 60 лет**

Параметр ед. измерения	Возраст до 60 лет			
	ОП (n = 6)	Остеопения (n = 27)	Контроль (n = 19)	<i>p</i> *
Са общий, ммоль/л	2,5 [2,4; 2,6]	2,4 [2,3; 2,5]	2,4[2,2; 2,5]	
Са ионизир, моль/л	1,19[1,17; 1,21]	1,19[1,17; 1,21]	1,19[1,16; 1,21]	
ТТГ, мМЕ/л	<b>0,95 [0,7; 1,0]</b>	1,5 [1,0; 2,3]	1,5[1,2; 2,1]	<b>0,014</b>
ИРФ-I, нг/мл	102 [78; 117]	90 [74; 112]	86[72; 141]	
Инсулин, мМЕ/л	9,0 [4,3; 10,2]	5,6 [4,3; 10,4]	6 [4; 12]	
E2, пмоль/л	153 [137; 171]	181[120; 201]	164 [129; 207]	
T, нмоль/л	17[12; 20]	17 [12; 20]	15[11; 16]	
СССГ, нмоль/л	38 [20; 46]	<b>38 [24; 49]</b>	26[21; 38]	<b>0,037</b>
ПТГ, пмоль/л	5,4 [4,3; 6,4]	5,2 [3,8; 8,1]	4,7 [3,7; 5,3]	
Кальцитонин, пг/мл	4,7 [2,1; 11,2]	2,5 [0,9; 7,6]	2,9 [0,9; 6,0]	
25 (ОН)D, нмоль/л	<b>70 [59; 78]</b>	<b>78 [59; 86]</b>	98 [80; 103]	<b>0,042</b>
ОК, нг/мл	9,2 [8,3; 15,1]	6,1 [3,9; 11,3]	7,8 [6,7; 9,0]	
Остаза, мкг/л	14 [11; 15]	13 [8,7; 17,1]	12,5 [10,7; 13,2]	
Друг/Сг, нмоль/мкмоль	3,9 [2,4; 4,1]	3,8 [3,4; 4,4]	2,9 [3,1; 4,2]	
T-критерий L <sub>I</sub> -L <sub>IV</sub>	<b>-1,9[-2,4;-1,3]</b>	<b>-0,7[-1,4; 0,6]</b>	0 [-0,5; 1,1]	<b>0,046</b>
T-критерий БК	<b>-2,5[-2,4;-1,3]</b>	<b>-1,5[-1,8; -1,2]</b>	0,1 [-0,4; 0,75]	<b>0,000</b>
T-критерий костей предплечья	-0,7[-2,0; -0,1]	0,4[-0,5; 1,6]	1,3 [0,3; 1,9]	

*Примечание.* \* Значение *P* для U-теста Манна–Уитни, выделены статистически значимые различия с группой контроля.

Характеристика групп исследования лиц после 60 лет

Параметр ед. измерения	Возраст после 60 лет			
	ОП (n = 6)	Остеопения (n = 27)	Контроль (n = 19)	P*
Са общий, ммоль/л	2,4 [2,4; 2,5]	2,4 [2,3; 2,6]	2,4 [2,3; 2,5]	
Са ионизир, моль/л	1,16 [1,11; 1,21]	1,20 [1,16; 1,21]	1,20 [1,18; 1,20]	
ТТГ, мМЕ/л	0,9[0,7; 2,4]	1,6 [1,1; 1,9]	1,2 [0,8; 1,9]	
ИРФ-I, нг/мл	83 [55; 84]	87 [72; 99]	112 [92; 135]	0,005
Инсулин, мМЕ/л	<b>3,4 [1,9; 5,1]</b>	4,5 [3,8; 7,2]	8 [5; 12]	0,021
E2, пмоль/л	175 [126; 236]	173 [164; 203]	165 [136; 207]	
T, нмоль/л	14 [11; 22]	15 [12; 18]	13 [11; 16]	
СССГ, нмоль/л	45 [28; 62]	42 [33; 51]	27 [21; 32]	
ПТГ, пмоль/л	5,8 [4,4; 9,2]	<b>5,2 [4,1; 7,8]</b>	6,5 [3,6; 7,8]	0,049
Кальцитонин, пг/мл	1,5 [1,0; 2,4]	4,6 [1,4; 6,9]	5,5 [0,9; 8,6]	
25(ОН)D, нмоль/л	58 [44; 89]	<b>82 [68; 103]</b>	77 [72; 84]	0,019
ОК, нг/мл	10,4 [6,6; 13,5]	10,2 [8,9; 20,1]	6 [4; 8]	0,037
Остаза, мкг/л	12 [9; 13]	12 [9; 14]	11 [9; 13]	
Друг/Сг, нмоль/мкмоль	3,6 [1,9; 4,7]	4,0 [3,1; 4,9]	3,2 [2,5; 4,2]	
T-критерий L <sub>I</sub> -L <sub>IV</sub>	<b>-2,6 [-3,7; -1,5]</b>	<b>-0,8 [-1,3; 0,4]</b>	0,6 [0,6; 1,1]	0,004
T-критерий БК	-2,3 [-3,4; -1,6]	<b>-1,3 [-1,5; -1,1]</b>	-0,4 [-0,7; 0,3]	0,004
T-критерий костей предплечья	<b>-3,1 [-3,8; -2,9; ]</b>	-1,0 [-1,4; 0,0]	1,25[0,4; 2,2]	0,001

*Примечание.* \* Значение P для U-теста Манна–Уитни, выделены статистически значимые различия с группой контроля.

Наши исследования по изучению минерального обмена у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС показали малую информативность показателей кальциевого гомеостаза в оценке остеопатических расстройств. У пациентов с выявленными изменениями костной ткани по данным остеоденситометрии было показано заметное нарушение только в содержании фосфатов крови и мочи. Эти результаты согласуются с данными О.В. Протасовой и соавт. (2001) по изучению макро- и микроэлементного баланса у ликвидаторов последствий аварии методом атомного эмиссионного спектрального анализа, которые свидетельствуют об изменениях обмена фосфора и двухвалентных ионов в этой группе обследованных. Особенно выраженными эти изменения были для меди, цинка и магния. Возможно, именно нарушения обмена микроэлементов играют существенную роль в развитии остеопатий у ликвидаторов, так как известно, что содержание микроэлементов также необходимо для формирования нормальной структуры кости.

При анализе возрастных изменений гормональных и метаболических показателей установлено, что у более молодых мужчин при ОП наблюдается достоверное понижение уровня ТТГ (рис. 2.52).

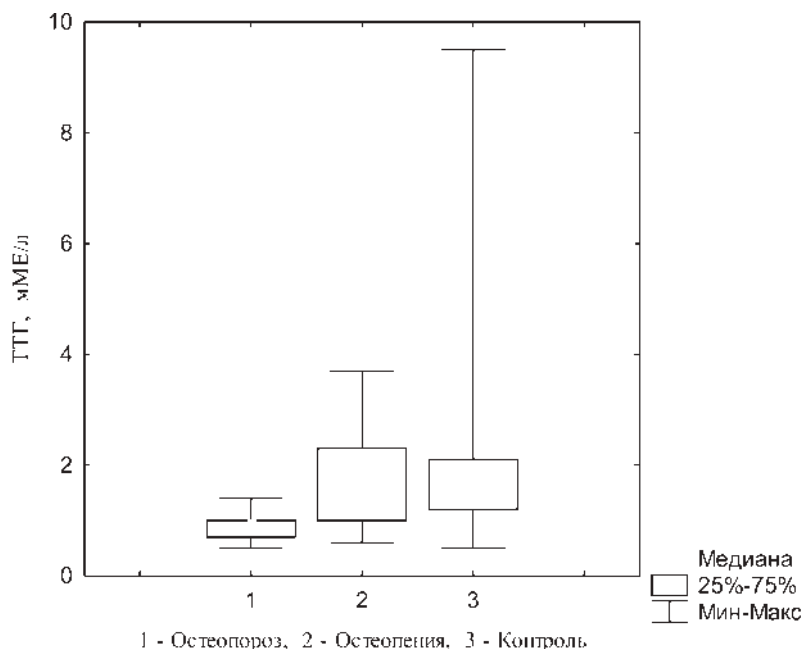


Рис. 2.52. Сравнение концентрации ТТГ в сыворотке крови у мужчин в возрасте до 60 лет

У мужчин с ОПС в возрасте до 60 лет концентрация СССГ достоверно выше, а кальцидиола ниже, чем в группе контроля (рис. 2.53 и 2.54).

В более поздний возрастной период влияние гормональных показателей на формирование ОПС меняется.

Так, у пациентов с ОП наблюдается тенденция понижения уровня ТТГ и кальцидиола. Достоверно понижается концентрация инсулина и ИРФ-1 (рис. 2.55 и 2.56).

Достоверно повышается концентрация остеокальцина (рис. 2.57).

В экспериментальных исследованиях установлено, что гипертиреозидизм или введение тиреоидных гормонов повышает костный обмен и может вызывать снижение костной массы (Риггз Б.Л., 2000). При микседеме, наоборот, повышается МПК. Молекулярные механизмы этих процессов пока не изучены. Под действием высоких концентраций тиреоидных гормонов в крови снижается секреция ТТГ. Нами показано уменьшение уровня ТТГ при ОП. Наиболее выраженное снижение уровня ТТГ было у мужчин до 60 лет.

Тенденция к повышению уровня ПТГ при ОПС наблюдается у лиц до 60 лет. У пожилых мужчин ПТГ при остеопении, наоборот, достоверно понижается. ПТГ стимулирует выход кальция из костной ткани и повышает его концентрацию в сыворотке крови. Выявленные нами разнонаправленные изменения уровня ПТГ способствуют поддержанию кальциевого гомеостаза.

На клеточном уровне ПТГ является мощным гормоном резорбции, который повышает количество и активность остеокластов, выражающуюся в появлении так называемого гофрированного края (Риггз Б.Л., 2000). Предполагается, что ПТГ про-

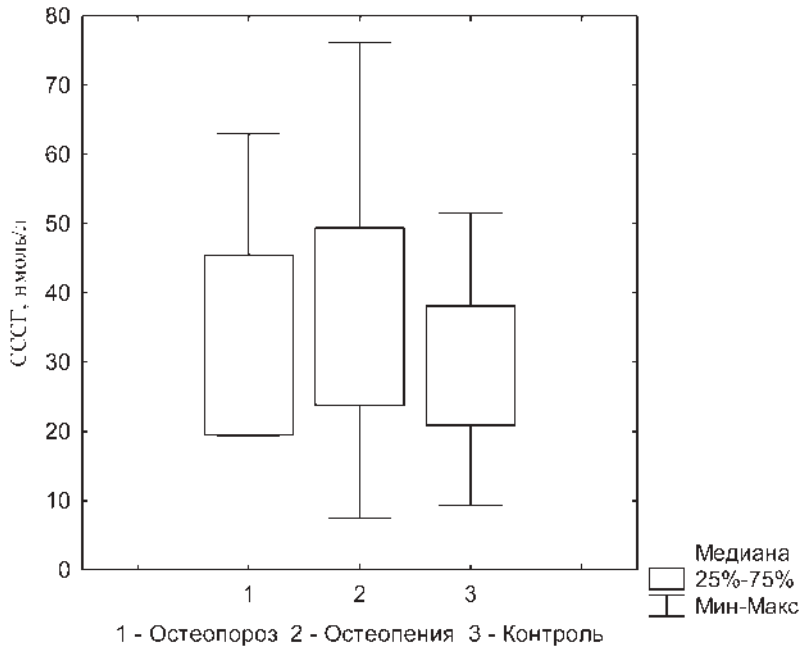


Рис. 2.53. Сравнение концентрации СССТ в сыворотке крови у мужчин в возрасте до 60 лет

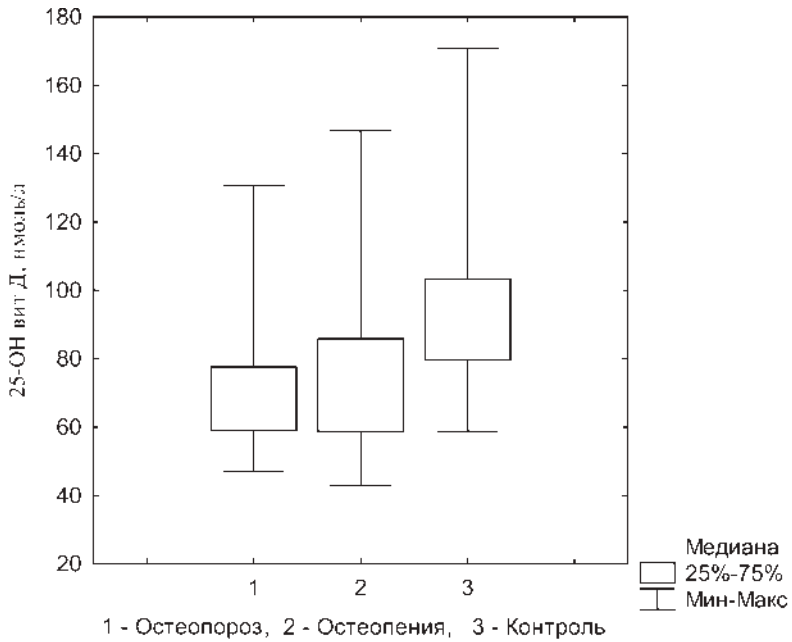


Рис. 2.54. Сравнение концентрации кальцидиола в сыворотке крови у мужчин в возрасте до 60 лет

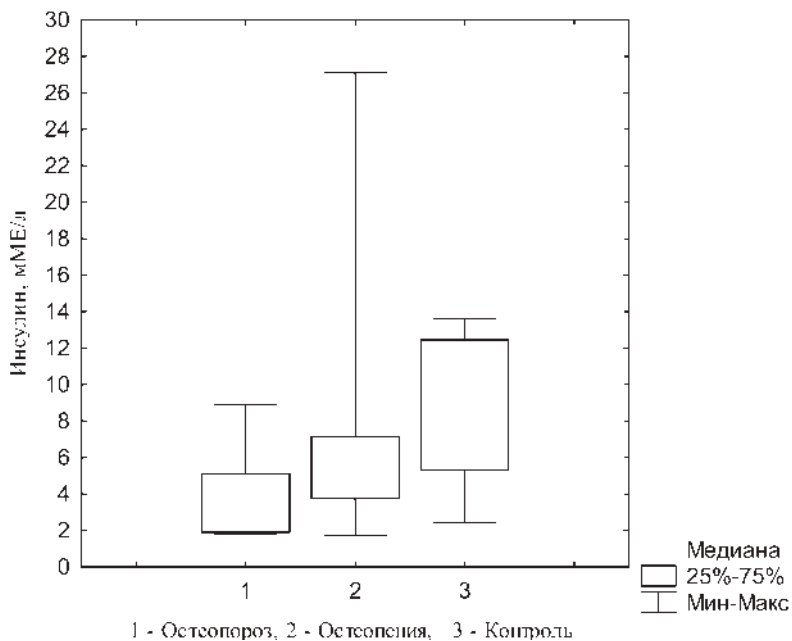


Рис. 2.55. Сравнение концентрации инсулина в сыворотке крови у мужчин в возрасте после 60 лет

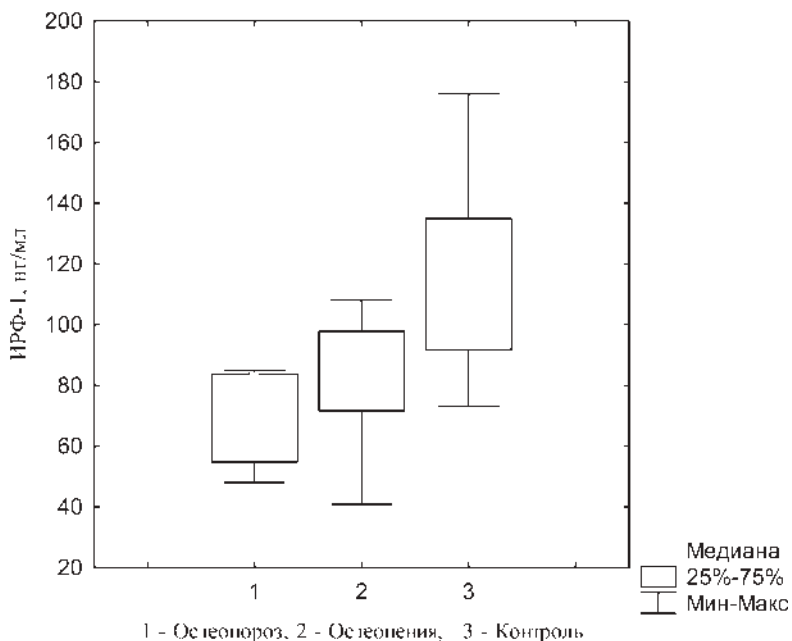


Рис. 2.56. Сравнение концентрации ИРФ-1 в сыворотке крови у мужчин в возрасте после 60 лет

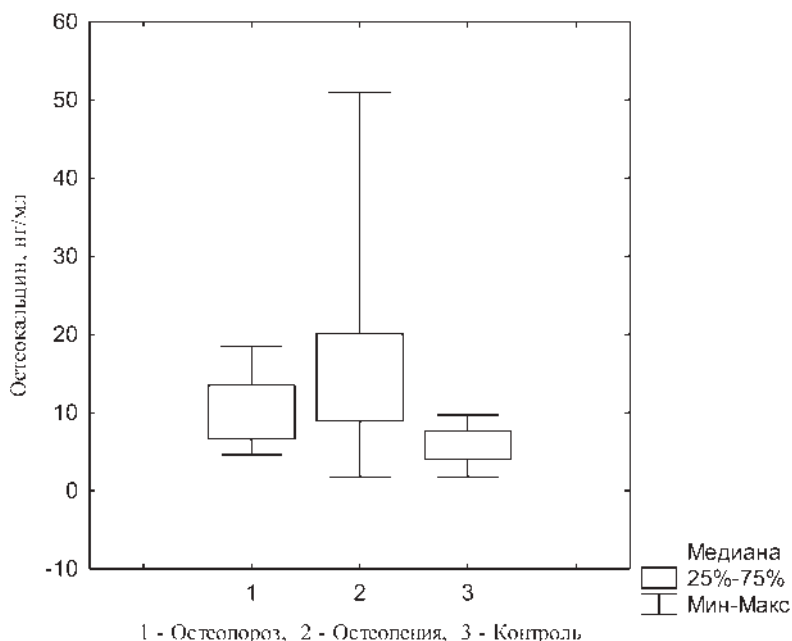


Рис. 2.57. Сравнение концентрации остеокальцина в сыворотке крови у мужчин в возрасте после 60 лет

являет опосредованные эффекты на остеокласты, поскольку рецепторы к ПТГ имеются на остеобластах и отсутствуют на остеокластах.

Прямым ингибитором остеокластической активности и образования остеокластов служит кальцитонин. На клеточном уровне его активность проявляется в исчезновении «гофрированного края». Тенденция к повышению уровня кальцитонина при ОП показана у пациентов до 60 лет. У лиц с ОП до 60 лет выявлена корреляция кальцитонина с ИРФ-1 ( $r = -0,886$ ) и ионизированным кальцием плазмы крови ( $r = 0,829$ ), а после 60 лет — с ПТГ ( $r = -0,406$ ) и ТТГ ( $r = -0,868$ ).

У лиц с остеопеническим синдромом наблюдается достоверное снижение уровня 25-гидроксивитамина D, что свидетельствовало о дефиците витамина D. При остеопении выявлена высокая корреляция уровня витамина D с ИРФ-1 ( $r = 0,829$ ), а при ОП — с СТГ ( $r = 0,820$ ) и уровнем фосфора ( $r = 0,829$ ). Низкие концентрации ИРФ-1 и СТГ не могут способствовать компенсаторному повышению синтеза кальцитриола. Возможно, уровень активного метаболита витамина D — кальцитриола у обследованных лиц так же низок.

Выявлена высокая корреляция ИРФ-1 в сыворотке крови и Т-критерием бедра ( $r = -0,841$ ) и уровнем ионизированного кальция плазмы ( $r = -0,886$ ). Основным эффектом ИРФ-1 является стимуляция костеобразования. Остеобласты обладают рецепторами к ИРФ-1. При ОП с возрастом усиливается влияние ИРФ-1, вероятно, направленное на восстановление процессов костного ремоделирования у пожилых мужчин.

У лиц с остеопенией и ОП наблюдается повышение уровня СССГ. В настоящее время накоплено достаточно данных, что СССГ депонирует половые гормоны —

тестостерон и эстрадиол у мужчин. СССГ связывает Т более интенсивно, чем Е2, поэтому при изменении концентрации транспортного белка содержание свободного Т меняется в большей степени, чем эстрадиола. Получена высокая корреляция между уровнем СССГ и концентрацией Т в сыворотке крови ( $r = 0,943$ ). Интенсивность синтеза СССГ в печени зависит от концентрации половых гормонов: эстрогены увеличивают, а андрогены снижают его продукцию. В регуляции синтеза СССГ принимают участие инсулин, ИРФ-1 и СТГ.

#### *Определение рецепторов андрогенов*

Рецепторы андрогенов в биоптатах слизистой двенадцатиперстной кишки определялись иммуногистохимическим методом En Vision с применением моноклональных антител фирмы «ДАКО» (Дания). Рецепторы андрогенов в железах слизистой двенадцатиперстной кишки обнаружены у ликвидаторов без изменения МПК в 16%, с остеопенией — в 29%, с остеопорозом — в 55% случаев. В строме — в 16%, 15% и 45% соответственно.

Выявлено достоверное увеличение количества рецепторов андрогенов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных ОП по сравнению с пациентами с нормальной МПК и по сравнению с пациентами с остеопенией (тест Манна–Уитни  $U = 162, P < 0,04$ ).

Присутствие рецепторов андрогенов в слизистой двенадцатиперстной кишки свидетельствует о возможной роли андрогенов в транспорте кальция через слизистую двенадцатиперстной кишки. Повышенное их количество у больных ОП может быть результатом своеобразной защитной реакции организма, направленной на усиление поступления кальция в кровь с целью предотвращения дальнейшей потери минеральной плотности кости и усиления костеобразования.

#### *Остеопенический синдром и дефицит андрогенов*

Изменения минеральной плотности кости в различных отделах скелета зависят от многих факторов, однако довольно частой причиной развития ОП является патология эндокринной системы (Рожинская Л.Я., 1991, 2000; Насонов Е.Л., 2004).

Представленные выше данные денситометрического обследования демонстрируют, что остеопения у мужчин, участвовавших в работах на ЧАЭС, встречается чаще, чем ОП, локализуется главным образом в осевом скелете и преобладает в регионах с преимущественно трабекулярным типом строения, которые отличаются высокой метаболической активностью.

При популяционных исследованиях на территории России было показано, что остеопения достаточно редко встречается у мужчин в возрасте от 40 до 50 лет без эндокринной патологии, синдрома мальабсорбции и заболеваний почек (Остеопороз ..., 2006). Это позволило сделать предположение, что возникновение остеопении и ОП у ликвидаторов могло быть обусловлено нарушением гормонально-метаболических показателей.

В последние годы стали появляться исследования, свидетельствующие о возникновении ОП у мужчин в возрасте около 50 лет, связанные с дефицитом половых гормонов (Amory J. et al., 2004; Моргунов Л.Ю., 2007).

Механизм действия половых гормонов на костную ткань у мужчин не вполне ясен, хотя проблема возрастного дефицита андрогенов (partial androgen deficiency)



of aging men — PADAM) является чрезвычайно важной также из-за существенного вклада дефицита тестостерона в нарушения метаболизма в целом — усиления висцерального ожирения, снижение мышечной массы, общей физической активности и МПК (Gray A. et al., 1991).

Как известно, костная ткань представляет собой динамическую систему. Физиологическая потеря костной ткани у мужчин начинается с 40 лет (Amory J. et al., 2004; Моргунов Л.Ю., 2007). Вначале происходит незначительная потеря МПК — 0,3–0,5% в год, при развитии синдрома PADAM у мужчин потеря костной массы ускоряется и составляет более 2% в год и продолжается в таком темпе до 75–80 лет. Предполагается, что прямой эффект андрогенов на кость обусловлен наличием андрогенных рецепторов в остеобластах (в незначительных количествах рецепторы андрогенов обнаружены в остеоцитах и мононуклеарах костного мозга). Тестостероновая недостаточность не всегда проявляется клинически, однако чаще, чем новообразования, системные заболевания, алкоголизм или терапия глюкокортикоидами способствует переломам у мужчин (Моргунов Л.Ю., 2007).

Клинические данные, полученные при обследовании мужчин-ликвидаторов, результаты УЗИ щитовидной железы и брюшной полости, а также гормональных и биохимических анализов позволили исключить наличие заболеваний щитовидной железы, сахарного диабета, болезней печени, почек, приводящих к формированию ОП. При этом более чем у 40% обнаружены лабораторные признаки андрогенного дефицита (средняя концентрация общего тестостерона в сыворотке крови равнялась  $9,55 \pm 2,08$  нмоль/л). Клинические признаки андрогенного дефицита, согласно данным международного опросника, имели более 50% обследованных.

У ликвидаторов с пониженным уровнем общего тестостерона отмечалась тенденция к снижению активности продукции противовоспалительных цитокинов TGF $\beta$  и IL-10, наиболее выраженная при сравнении спонтанной продукции IL-10 в условиях *in vitro*. В данной подгруппе отмечалась повышенная концентрация в сыворотке IL-1 $\beta$ , цитокина, активирующего остеокласты, и тем самым участвующего в процессах резорбции кости (Rehman O. et al., 2001). Как известно, синтез провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1 подавляется андрогенами (Notelovitz M., 2002; Malkin C.J. et al., 2003). Возможно, низкая продукция тестостерона стала причиной нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

В процессе обследования установлено, что у мужчин-ликвидаторов в возрасте от 43 до 80 лет уровень тестостерона был снижен в 31,6% случаев. Лабораторная гипогонадия (Т менее 12,0 нмоль/л) была выявлена как у лиц без изменения МПК, так и с остеопеническим синдромом (табл. 2.84).

Вместе с тем при понижении уровня Т не наблюдалось компенсаторного увеличения секреции ЛГ или ФСГ. Медианы значений общего тестостерона, ЛГ и ФСГ не зависели от изменения МПК и достоверно не отличались в подгруппах обследованных.

Среди обследованных лиц не выявлены случаи явного гипогонадизма. Снижение уровня тестостерона было пропорционально возрасту. Уровень общего тестостерона составлял  $15,2 \pm 0,65$  нмоль/л и соответствовал ранее полученным данным. Было показано, что у ликвидаторов 40–50 лет с остеопеническим синдромом средняя концентрация Т составляла  $15,06 \pm 0,52$  нмоль/л и достоверно отличалась от

Таблица 2.84

## Показатели андрогенного статуса у мужчин-ликвидаторов в зависимости от МПК

Показатель единицы измерения	МПК в норме (n = 27)	Остеопения (n = 39)	Остеопороз (n = 13)
Возраст, лет	55,5 [46; 66,5]	57,8 [50; 67,5]	57,8 [50; 80]
Гипоандрогения (Т менее 12,0 нмоль/л)	11 (41%)	9 (23%)	5 (38%)
ЛГ, МЕ/л	3,3 [2,4; 5,6]	4,2 [2,3; 6,4]	3,8 [3,0; 6,5]
ФСГ, МЕ/л	6,4 [3,7; 8,1]	6,9 [3,8; 13,2]	4,9 [3,2; 15,7]
Т, нмоль/л	13,8 [10,7; 16,3]	15,6 [12,1; 20,2]	15,3 [10,9; 21,5]

таковой в группе сравнения — молодых мужчин в возрасте 20–30 лет, которые не участвовали в работах на ЧАЭС, —  $18,05 \pm 0,93$  нмоль/л ( $P < 0,05$ ).

Концентрация общего Т не всегда адекватно отражает истинный уровень биологически активного Т. Для выполнения биологической функции необходимо связывание Т с рецепторами андрогенов в тканях-мишенях. Способностью к связыванию обладают свободный Т и Т, нестабильно связанный с альбумином. Именно эти две фракции Т принято объединять понятием биодоступного тестостерона (BioТ). Прочное связывание Т с СССГ препятствует проникновению гормона из плазмы в клетку, эта фракция не является биологически доступной. Расчет BioТ и свободного Т (сFT) проводится с помощью калькулятора тестостерона.

Анализ андрогенного статуса ликвидаторов с учетом коррекции по возрасту представлен в табл. 2.85 и 2.86.

Таблица 2.85

## Показатели костного метаболизма и андрогенный статус ликвидаторов до 60 лет

Параметр, единицы измерения	Ликвидаторы			Референтная норма
	ОП (n = 13)	Остеопения (n = 39)	Контроль (n = 27)	
Е2/Т	10 [10; 13]	10 [8; 13]	13 [9; 17]	
ИСА, %	42 [37; 50]	41 [36; 52]	54 [39; 75]	
сFT, пмоль/л	320 [311; 347]	287** [248; 350]	283** [261; 345]	398 [118; 853]
сFT от Т, %	1,9 [1,7; 2,5]	1,9 [1,6; 2,3]	2,3 [1,9; 2,6]	
BioТ, нмоль/л	7,5** [7,3; 8,1]	6,7** [5,8; 8,2]	6,6** [6,1; 8,1]	9,7 [2,9; 21,7]
BioТ/Т, %	46 [41; 58]*	45 [38; 54]*	54 [44; 61]	
Т св., пмоль/л	26 [24; 27]*	30 [22; 56]	36 [24; 79]	

Примечания: \* различия с контрольной группой достоверны ( $P < 0,05$ ); \*\* различия с референтной нормой достоверны ( $P < 0,05$ ).

Показатели костного метаболизма и андрогенный статус ликвидаторов после 60 лет

Параметр, единицы измерения	Ликвидаторы			Референтная норма
	ОП (n = 13)	Остеопения (n = 39)	Контроль (n = 27)	
Е2/Т	14 [9; 16]	13 [9; 15]	14 [10; 19]	
ИСА, %	41 [27; 49]	36 [31; 40]	46 [44; 51]	
сFT, пмоль/л	244** [230; 395]	277** [224; 302]	296 [242; 348]	333 [93; 634]
сFT от Т, %	1,8 [1,4; 2,2]*	1,8 [1,6; 2,0]*	2,3 [2,1; 2,5]	
ВиоТ, нмоль/л	5,7** [5,4; 9,3]	6,5** [5,3; 7,1]	6,9 [5,7; 8,2]	8,0 [2,0; 15,1]
ВиоТ/Т, %	42 [32; 51]*	42 [37; 46]*	53 [49; 59]	
Т св., пмоль/л	21 [14; 40]	27 [16; 30]	19 [15; 29]	

Примечание. \*\* различия с референтной нормой достоверны ( $P < 0,05$ ).

При исследовании андрогенного статуса у мужчин-ликвидаторов были выявлены следующие особенности:

- Наблюдается достоверное инволюционное повышение соотношения эстрадиол–общий тестостерон сыворотки крови, которое отражает компенсаторное изменение синтеза половых гормонов в сторону повышения уровня эстрадиола при старении.
- Индекс свободных андрогенов с возрастом понижается, наиболее низкие значения ИСА выявлены у мужчин с остеопоротическим синдромом.
- Уровень свободного тестостерона в сыворотке крови, измеренный прямым методом иммуноферментного анализа, в 10 раз ниже уровня свободного тестостерона, определенного с помощью калькулятора концентрации фракций тестостерона.
- Уровень биодоступного тестостерона у ликвидаторов достоверно ниже референтной нормы для мужчин аналогичного возраста.
- У ликвидаторов с остеопоротическим синдромом наблюдается снижение доли свободного тестостерона сыворотки крови.

#### Дефицит витамина D

Нами обследованы ликвидаторы, проживающие в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Как известно, эти регионы относятся к зоне недостаточной инсоляции. Небольшое количество солнечных дней в году создает условия для формирования дефицита витамина D у проживающего здесь населения.

Для определения статуса витамина D используется измерение концентрации 25-гидроксикальциферола. Сегодня принято считать достаточное количество витамина D в диапазоне 75–250 нмоль/л, дефицит — менее 25 нмоль/л, недостаток витамина D — 25–75 нмоль/л.

Среди обследованных ликвидаторов при неизменной МПК недостаток витамина D выявлялся в 28% случаев, при остеопении — в 46%, при остеопорозе — в 61%.

Таким образом, наиболее выраженный дефицит витамина D наблюдался при ОП. Витамин D играет важную роль в поддержании и росте костей за счет усиления всасывания кальция в кишечнике. Недостаточность витамина D является основной причиной мышечной слабости, приводящей к падениям и как следствие к переломам.

### *Заключение*

В процессе обследования установлены следующие патогенетические особенности:

- содержание ионизированного кальция в плазме крови у всех обследованных было смещено к нижней границе нормы, медиана составляла 1,19 ммоль/л;
- концентрация фосфора у ликвидаторов находилась в границах референтной нормы;
  - в подгруппе с ОПС остеокальцин имел тенденцию к повышению по отношению к скорректированной по возрасту норме, а остаса находилась в пределах нормы ( $p > 0,05$ ). Такое соотношение маркеров костного формирования обычно свидетельствует об активации или нормальном остеогенезе;
  - продукты деградации костного матрикса Друг, соотношенные с концентрацией креатинина в моче как в целом по группе ликвидаторов, так и у ликвидаторов с ОПС, существенно не отличались от нормы; превышение верхней границы референтной нормы для биохимического маркера резорбции не установлено;
  - в среднем у 40% мужчин-ликвидаторов уровень общего тестостерона в сыворотке крови был снижен;
    - «индекс свободных андрогенов», биодоступного и свободного тестостерона у обследованных ликвидаторов на 20–50% ниже референтной нормы. Это свидетельствует о том, что частичный андрогенный дефицит является одним из факторов развития ОП;
    - у ликвидаторов с ОП выявлены достоверно повышенные уровни провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ; повышен уровень эпидермального фактора роста;
    - сниженная продукция тестостерона приводит к отрицательному балансу кальция, мобилизации кальцийрегулирующих гормонов, факторов роста и провоспалительных цитокинов;
    - концентрация паратгормона и кальцитонина у ликвидаторов с ОП зависела от возраста: у пациентов до 60 лет уровни гормонов были повышены, а после 60 лет — понижены;
    - у всех обследованных пациентов выявлен дефицит витамина D, наиболее выраженным он был у пациентов с ОП.

Выявлены положительные корреляционная зависимость между ДГЭА-с и МПК ( $r = 0,829$ ), 25-гидроксивитамином D и МПК ( $r = 0,943$ ), соотношением эстрадиол/тестостерон и МПК ( $r = 0,886$ ), долей биодоступного тестостерона от общего количества тестостерона и МПК ( $r = 0,845$ ).

Таким образом, при остеопении и ОП у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС не наблюдается четких биохимических признаков повышения костной резорбции.

Полученные результаты обследования свидетельствуют о сниженном костеобразовании и ОП с низким костным обменом. При этом степень формирования кости меньше, чем степень усиления резорбции.

Ведущими показателями при формировании ОПС у мужчин-ликвидаторов служат низкий тестостерон, дефицит витамина D, низкий дегидроэпиандростерон и высокий уровень секс-стероидсвязывающего гормона.

#### ***2.6.4.8. Биоэлементный статус при метаболических остеопатиях***

Патология костно-мышечной системы занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В большинстве случаев речь идет об остеоартрозе. Однако у части ликвидаторов наблюдаются проявления, главным образом оссалгии, которые не могут быть объяснены первичными изменениями суставного хряща и позволяют предполагать патологию костной ткани. Изучение этих клинических симптомов показало, что наряду с остеоартрозом и остеохондрозом позвоночника у ликвидаторов нередко имеются признаки системного заболевания скелета — метаболической остеопатии (Никифорова И.Д. и др., 2008).

Необходимым условием успешного формирования, эффективного функционирования, жизнеспособности, своевременного самообновления и сохранности всех структур организма, в том числе и скелета, является его постоянное обеспечение всеми незаменимыми пищевыми веществами, в том числе макро- и микроэлементами в количествах, соответствующих физиологическим потребностям. Учитывая синергизм и антагонизм некоторых микроэлементов, очевидно, что для поиска рациональных путей микроэлементной коррекции при снижении минеральной плотности кости необходимо понимание первичных и вторичных взаимосвязей между изменениями содержания макро- и микроэлементов, для чего целесообразно определять наиболее полный спектр химических элементов в различных биосубстратах (Кудрин А.В. и др., 2007). Тем не менее в научной литературе нет обобщенных показателей нарушения спектра биоэлементов при остеопеническом синдроме и зависимости от степени его выраженности.

Для полноценного формирования кости необходима адекватная обеспеченность организма целым рядом микроэлементов (Микроэлементозы..., 1991).

Группу обследованных в 2009 году составили 79 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области не менее последних 5 лет. Возраст варьировал в диапазоне 45–65 лет, средний возраст — 57 лет.

По результатам остеоденситометрии пациенты были разделены на три группы в зависимости от значений МПК:

- остеопороз (13 человек);
- остеопения (39 человек);
- нормальные значения МПК (27 человек) — группа сравнения.

У пациентов всех групп определяли содержание макро- и микроэлементов в двух биосредах: 23 элемента в сыворотке крови (Na, Mg, P, Al, Ca, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, As, Rb, Sr, Ag, Cd, Tl, Pb, Hg, Se, I, Cs), 30 элементов в пробах волос (вышеуказанных для сыворотки крови и дополнительно В, Be, К, Ва, Li, Мо, Fe) на квадрупольном масс-спектрометре с индуктивно связанной аргоновой плазмой (X-SERIES II ICP-MS), в соответствии с методическими указаниями (Определение..., 2003). Результаты исследований обрабатывали с помощью программного обеспечения PlasmaLab 2.5.4. Для статистического анализа результатов использовали программы

Statistica 6.0. В связи с тем что исследуемые величины не подчиняются законам нормального распределения, использовались непараметрического методы статистического анализа: U критерий Манна–Уитни, корреляции Спирмена.

В табл. 2.87 представлены результаты микроэлементного анализа волос в группах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с различными значениями показателей МПК.

Таблица 2.87

**Биоэлементный состав проб волос ликвидаторов с остеопорозом, остеопенией и нормальными значениями минеральной плотности кости, мкг/г**

Элемент	Группа								
	остеопороз			остеопения			нормальные значения МПК		
	Ме	q25	q75	Ме	q25	q75	Ме	q25	q75
Алюминий	18,44	15,40	25,20	22,55	14,00	34,50	19,00	13,90	28,15
Барий	1,22	0,84	1,80	1,485	0,61	2,68	1,44	0,85	2,57
Бериллий	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,001
Бор	1,25	0,30	2,90	2,10	0,75	2,43	1,60	0,64	2,34
Ванадий	0,24	0,20	0,32	0,22	0,16	0,40	0,36	0,19	0,67
Железо	17,30	14,50	41,20	33,99	18,39	47,12	22,90	13,29	41,70
Йод	0,10*	0,04	0,20	0,047	0,026	0,100	0,035	0,020	0,076
Кадмий	0,05	0,05	0,10	0,075	0,04	0,16	0,09	0,04	0,25
Калий	153,8	82,70	277,3	177,9	101,7	392,93	239,8	112,2	546,7
Кальций	499,8	324,8	611,8	403,6	279,28	698,79	397,4	261,9	825,0
Кобальт	0,02	0,01	0,04	0,020	0,01	0,04	0,020	0,01	0,05
Литий	0,005	0,003	0,014	0,010	0,000	0,022	0,012	0,004	0,034
Магний	29,30	24,80	57,30	34,95	25,55	67,55	24,7	16,6	58,43
Марганец	0,76	0,61	0,99	0,69	0,44	1,00	0,76	0,55	1,00
Медь	9,80	6,80	12,40	9,62	5,98	11,60	9,56	7,30	13,50
Молибден	0,03	0,02	0,05	0,03	0,02	0,05	0,04	0,02	0,07
Мышьяк	0,100	0,100	0,100	0,068	0,005	0,100	0,09	0,06	0,10
Натрий	232,4	158,0	789,0	413,0	210,70	788,62	602,2	307,8	1145,0
Никель	1,200	0,85	3,20	1,85*	0,66	3,10	0,91	0,52	1,77
Ртуть	0,06	0,04	0,13	0,05	0,02	0,15	0,05	0,02	0,15
Рубидий	0,26	0,09	0,31	0,17	0,10	0,71	0,23	0,14	0,77
Свинец	2,40	0,87	3,40	2,71	1,80	4,17	2,480	1,27	4,88
Селен	0,62	0,29	1,24	0,75	0,47	1,47	0,53	0,33	1,12
Серебро	0,10	0,04	0,25	0,20	0,02	0,28	0,18	0,10	0,29
Стронций	1,06	0,80	1,34	1,35	0,86	2,90	0,96	0,64	1,95
Талий	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Фосфор	131,7	99,34	163,6	117,5	71,10	166,7	111,1	97,13	152,82
Хром	0,74	0,59	0,16	0,63	0,24	1,01	0,61	0,37	1,12
Цезий	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Цинк	121,7	102,8	161,8	103,0	72,70	182,9	100,1	71,9	160,7

Примечания: \*статистически значимые различия с группой сравнения  $P < 0,05\%$ ; Ме — медиана, q25 — нижний квартиль; q75 — верхний квартиль.

Согласно полученным результатам, в пробах волос ликвидаторов с диагнозом остеопороз содержание йода достоверно выше, чем в пробах волос пациентов групп с остеопенией и нормальными значениями МПК. Других статистически значимых различий между группами с остеопорозом и с нормальными показателями МПК не выявлено.

Содержание никеля в пробах волос пациентов с остеопенией достоверно выше, чем в пробах группы сравнения. Тенденция к повышению никеля прослеживалась и в группе с остеопорозом, но не достигла статистически значимых величин. Согласно литературным данным, никель является антагонистом кальция, цинка, железа, селена, потому его избыток ассоциирован со снижением МПК.

В табл. 2.88 представлены результаты микроэлементного анализа сыворотки крови ЛПА на ЧАЭС.

Таблица 2.88

**Биоэлементный состав сыворотки крови ликвидаторов с остеопорозом, остеопенией и нормальными значениями минеральной плотности кости, мг/л**

Элемент	Группа								
	остеопороз			остеопения			нормальные значения МПК		
	Me	q25	q75	Me	q25	q75	Me	q25	q75
Алюминий	9,02	6,23	13,68	10,47*	7,94	15,38	5,564	3,78	14,75
Ванадий	0,20	0,18	0,21	0,23	0,28	0,38	0,21	0,19	0,22
Йод	0,032	0,027	0,046	0,027	0,024	0,043	0,041	0,035	0,050
Кадмий	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02
Кальций	81,84*	62,72	89,72	48,38***	42,43	65,66	91,45	81,91	107,1
Кобальт	0,004	0,003	0,005	0,002	0,001	0,002	0,004	0,003	0,005
Магний	25,82	24,83	28,98	29,75	25,64	36,37	29,54	26,92	34,77
Марганец	0,11	0,10	0,14	0,09	0,07	0,10	0,10	0,09	0,14
Медь	0,92*	0,83	0,97	0,77**	0,66	0,92	1,08	0,94	1,15
Мышьяк	0,07	0,01	0,11	0,05	0,02	0,08	0,06	0,04	0,12
Натрий	3168,0	3085,0	3275,0	3507,0	3134,0	4012,0	3632,0	3135,0	4083,0
Никель	0,05	0,04	0,06	0,04	0,03	0,07	0,04	0,03	0,06
Ртуть	0,0	0,0	0,0	0,01*	0,01	0,02	0,0	0,0	0,0
Рубидий	0,30	0,26	0,36	0,28	0,21	0,29	0,30	0,25	0,33
Свинец	0,02	0,0	0,04	0,38*	0,32	0,53	0,00	0,00	0,01
Селен	0,37	0,19	0,50	0,20*	0,12	0,28	0,45	0,22	0,54
Серебро	0,003	0,002	0,006	0,0	0,0	0,0	0,002	0,001	0,002
Стронций	0,31	0,29	0,35	0,31	0,20	0,27	0,32	0,27	0,40
Талий	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Фосфор	84,24**	81,24	93,33	131,8***	114,4	162,5	100,14	87,85	111,2
Хром	0,26	0,25	0,28	0,231	0,22	0,25	0,259	0,24	0,27
Цезий	0,002	0,001	0,002	0,001	0,001	0,002	0,002	0,002	0,002
Цинк	0,68**	0,56	0,88	0,14***	0,13	0,14	1,02	0,80	1,16

*Примечания:* \* статистически значимые различия с группой сравнения  $P < 0,05$ ; \*\* статистически значимые различия с группой сравнения  $P < 0,01$ ; \*\*\* статистически значимые различия с группой сравнения  $P < 0,001$ ; Me-медиана, q25 — нижний квартиль; q75 — верхний квартиль.



В группе с остеопорозом выявлено статистически значимое снижение в сыворотке крови жизненно необходимых элементов, участвующих в остеогенезе: кальция, фосфора, меди и цинка по сравнению с группой с нормальными значениями МПК.

Кальций является одним из пяти важнейших микроэлементов человеческого организма и самым распространенным из минералов. Соли кальция на 65% составляют массу костной ткани и зубов. В развитии остеопенического синдрома важным звеном является либо экзогенный дефицит кальция, либо снижение его всасывания и/или повышенное выведение.

Усвоение кальция находится в прямой зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта. У людей с нормальной или повышенной кислотностью он всасывается в кишечнике только на одну треть. При пониженной кислотности этот элемент усваивается существенно хуже. В такой ситуации для обеспечения адекватного поступления кальция в организм необходим его дополнительный прием в легко усвояемых формах.

Обмен кальция тесно связан с фосфором и витамином D. В физиологических условиях уровень кишечной абсорбции кальция не превышает 20–30%, а применение витамина D увеличивает ее до 60–80%. Соотношение содержания в костях кальция и фосфора более-менее постоянно и приблизительно равно 2 : 1. Высокое употребление натрия приводит к увеличению выведения кальция с мочой.

В образовании костной ткани задействован магний, принимая участие в росте и стабилизации кристалла гидроксиапатита — структурной единицы минерального компонента костной ткани. Одновременно он регулирует секрецию паратормона (ПГ), нормализует метаболизм витамина D, повышает чувствительность органов-мишеней к ПГ и витамину D, стимулирует действие кальцитонина.

Существенную роль в формировании костной ткани играют цинк и медь. Это связано с тем, что ферменты, вовлеченные в синтез и сшивку между собой цепей коллагена, содержат в качестве необходимого кофактора цинк и медь. Медь выступает в качестве кофактора для лизилоксидазы — фермента, ответственного за образование поперечных связей (сшивок) в волокнах костного коллагена, играющих роль в механической прочности кости. Сниженная концентрация меди в сыворотке крови у пожилых женщин коррелирует с низкой минеральной плотностью кости (МПК). Цинк необходим для поддержания дифференцировки и активности остеобластов, синтеза коллагена и активности щелочной фосфатазы, регулирует уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Его дефицит приводит к нарушению синтеза ДНК и метаболизма белка, что ведет к нарушению синтеза органического матрикса. Цинк оказывает влияние на активность половых и гонадотропных гормонов гипофиза. Цинк также увеличивает активность ферментов: фосфатаз кишечной и костной, катализирующих гидролиз. Тесная связь цинка с гормонами и ферментами объясняет его влияние на углеводный, жировой и белковый обмены веществ, на окислительно-восстановительные процессы, на синтетическую способность печени. Считается, что цинк обладает липотропным эффектом, т. е. способствует повышению интенсивности распада жиров, что проявляется уменьшением содержания жира в печени. Дефицит цинка может приводить к усиленному накоплению железа, меди, кадмия, свинца. Избыток приводит к дефициту железа, меди, кадмия. Как показали исследования, остеопороз у детей вызван недостатком не только кальция,

но и цинка, нарушением фосфорного обмена и дисфункцией кишечника, т. е. вторичными дисбактериозами. Дефицит цинка и меди является одним из наиболее распространенных в мире дефицитов микроэлементов алиментарного происхождения. Дефицит одного или обоих элементов может вызывать угнетение синтеза, сшивки и откладывания вновь образованного коллагена.

Селен входит в состав активных центров энзимов, формирующих костную ткань. По литературным данным, прием селена сокращает сроки срастания костей при переломах. Прием селена сокращает сроки срастания костей при переломах. Это действие объясняется тем, что активные центры энзимов, формирующих костную ткань, содержат селен.

Следует одновременно подчеркнуть, что состояние костной ткани зависит не только от достаточной обеспеченности организма вышеперечисленными эссенциальными (жизненно необходимыми) биоэлементами, но и от содержания в нем токсических элементов, действующих по принципу антагонизма или конкуренции с биоэлементами.

Высокое содержание в организме токсических элементов, таких как алюминий, стронций, свинец, барий, приводит к хрупкости костной ткани, появлению хруста в суставах, потере организмом кальция. Высокое поступление стронция, особенно при дефиците кальция, приводит к накоплению стронция в костях, что сопровождается нарушением роста и снижением костной массы.

В группе с остеопеническим синдромом в пробах сыворотки крови достоверно выше содержание токсических элементов — алюминия, свинца, ртути.

Избыток поступления алюминия способствует развитию остеопороза и рахита, что отчасти объясняется тем, что алюминий с фосфатами в пище образуют нерастворимые соединения, затрудняющие усвоение фосфатов в кишечнике. Во многом токсичность алюминия связана с его антагонизмом по отношению к кальцию и магнию, фосфору, цинку и меди, а также способностью влиять на функции околотитовидных желез, легко образовывать соединения с белками, накапливаться в почках, костной и нервной ткани. Накопление алюминия в костной ткани приводит к подавлению функции остеобластов и нарушению минерализации органического матрикса. Существуют данные о накоплении алюминия во фронтах минерализации (Эпидемиологическая..., 2003).

Ртуть находится в антагонистической взаимосвязи с селеном и цинком, в связи с чем в группе с остеопенией более выражен дефицит цинка, так как он существует на фоне более высокого уровня ртути.

Накопление свинца сопровождается заболеваниями костной системы, снижением содержания в организме кальция, цинка, селена. Скелет содержит более 90% находящегося в организме свинца.

Таким образом, установлено, что при остеопеническом синдроме у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС статистически значимо снижены в сыворотке крови жизненно необходимые остеотропные биоэлементы: кальций, фосфор, селен, цинк, медь, на фоне повышения токсических элементов: алюминия, свинца, ртути.

Взаимосвязь содержания химических элементов в биосубстратах со значениями минеральной плотности кости позволяет рекомендовать определение биоэлементного статуса пациентов с остеопеническим синдромом в качестве дополнительного критерия диагностики и выбора адекватной терапии.

#### 2.6.4.9. Лечение и профилактика метаболических остеопатий

По данным S. Amin и D.P. Felson (2001), T.V. Nguyen и соавт. (2004), у 75% женщин и 90% мужчин ОП диагностируется несвоевременно и соответственно лечение оказывается запоздалым.

В связи с этим своевременная диагностика, профилактика и лечение ОП является важнейшей задачей здравоохранения, поскольку позволяет значительно предотвратить наиболее тяжелые последствия ОП — переломы костей скелета, ассоциирующиеся с высоким риском смерти, особенно у пожилых людей. Лечение ОП должно быть комплексным, при этом лекарственная терапия ОП занимает центральное место.

Целью лекарственной терапии ОП является стремление к уменьшению костной резорбции, стимулированию костеобразования, что в конечном итоге приводит к повышению (предотвращению дальнейшего снижения) МПК, снижению частоты переломов, улучшению качества жизни больных.

Препараты, применяемые для лечения ОП, можно разделить на несколько основных групп.

1. Влияющие на патогенетические механизмы развития ОП.

В этой группе следует выделить:

а) *препараты замедляющие костную резорбцию* (бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов;

б) *стимулирующие костеобразование* (анаболические стероиды, андрогены, фториды);

в) *препараты, оказывающие многоплановое действие на кость* (препараты кальция, витамин D и его активные метаболиты, стронция ранелат, паратиреоидный гормон).

2. В комплексном лечении ОП применяются также миорелаксанты, анальгетики системные и обладающие местным анальгетическим эффектом.

#### *Бисфосфонаты*

Бисфосфонаты широко применяются в настоящее время для лечения остеопороза и являются препаратами первой линии (Mellstrom D.D., 2004; Торопцова Н.В., 2008). Снижение костного ремоделирования с преобладающим ингибированием костной резорбции и стимулированием костеобразования определяет лечебный эффект этой группы препаратов. Патогенетические механизмы действия бисфосфонатов на кость в значительной степени обеспечиваются их химической структурой.

Бисфосфонаты являются синтетическими аналогами пирофосфата, относятся к дифосфоновым кислотам. Отличием их от пирофосфата является замена в молекулярной структуре пирофосфатных соединений атома кислорода Р—О—Р на углерод Р—С—Р. Имеющиеся две боковые цепи, одна из которых содержит R1—ОН группу и обеспечивает физико-химическое связывание препарата с гидроксиапатитом, а другая R2 — обеспечивает биологический эффект БФ на костные клетки. Гидроксильные группы БФ обеспечивают наиболее оптимальное положение для связи кальций—фосфор.

Это свойство определяет селективность и высокое сродство к кристаллам гидроксиапатита. Замена атома кислорода на углерод обеспечила устойчивость этих БФ

к ферментному расщеплению, существенно повысила способность адсорбции на поверхности гидроксиапатитных кристаллов в местах, где происходит активное ремоделирование кости и их сохранению до тех пор, пока старая кость не заменяется новой (Eastell R., 1998; Davidson M.R., 2003).

Механизм действия бисфосфонатов основан на способности усиливать апоптоз остеокластов, основных клеток, вызывающих резорбцию костной ткани. Способность бисфосфонатов связываться с минералами кости, адсорбироваться в местах ремоделирования, куда устремляются остеокласты, обеспечивает патогенетический механизм их действия. Как уже подчеркивалось, высокое сродство к кристаллам гидроксиапатита позволяет БФ адсорбироваться на поверхности кости с наиболее высоким содержанием в лакунах, где происходит резорбция и скопление активных остеокластов. По данным М.Ж. Rogers (2003), исследования *in vitro* показали, что БФ способны уменьшать глубину лакун резорбции. После прикрепления остеокласта к кости и растворения матрикса БФ начинают высвобождаться и проникать в кислую среду остеокласта, приводя к их разрушению — апоптозу.

Антирезорбтивная активность БФ отличается и существенно зависит от их химической структуры. Введение в боковую цепь атома азота (азотсодержащие бисфосфонаты) значительно усилило их антирезорбтивный эффект. Представители первого поколения БФ, в молекулярную структуру которых атом азота не входил (этидронат, клодронат, тилудронат), менее активны. Добавление в структуру боковой цепи атома азота привело к созданию препаратов нового поколения, активность которых в десятки раз превышает активность препаратов первого поколения в отношении ингибирования костной резорбции. К ним относятся памидронат (Аредиа, Аминомакс), алендронат (Фосомакс, Остеотаб), ризедронат (Актонель, ибандронат (Бонвива), золедронат (Зомета, Акласта) (табл. 2.89)

Таблица 2.89

**Сравнительная характеристика активности бисфосфонатов**

Название препарата	Активность
Этидронат (Ксидифон, Дидронель)	1
Клодронат (Бонефос, Лодронат, Остак) Тилудронат (Скелил)	x10
Памидронат (Аредиа, Аминомакс)	x100
Алендронат (Фосомакс, Остеотаб)	x 1000
Ризедронат (Актонель), Ибандронат (Бонвива), Золедронат (Зомета, Акласта)	X 10 000

БФ первого поколения уступают азотсодержащим БФ не только по антирезорбтивной активности, но отличаются от них и по механизму патогенетического воздействия на остеокласт. БФ, не содержащие в своей структуре атом азота, метаболизируются внутри остеокласта до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата (Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., 2007; Мкртумян А.М. и др., 2008).

Многочисленные исследования, посвященные БФ, позволили значительно расширить представления о механизмах их клеточного действия. Основной эффект

БФ — прямое ингибирование активности и подвижности остеокластов, нарушение их связывания с костной тканью (Шварц Г.Я., 2002; Rogers M.J., 2003). Азотсодержащие БФ захватываются остеокластами, блокируют в них синтез фермента фарнезилпирофосфатсинтетазы, что приводит к уменьшению образования мевалоната, необходимого для нормальной жизнедеятельности остеокласта и его цитоархитектоники (Roges M.J., 2003; Rodan et al., 2004). В результате повреждения цитоскелета нарушается способность остеокласта прикрепляться к костной ткани, снижается секреция лизосомальных ферментов.

Способность азотсодержащих БФ подавлять процесс модификации белков, необходимых для поддержания структуры и функции, что неизбежно приводит к апоптозу, доказана специфическими изменениями в клеточной структуре, в ядрах остеокластов (Hughes D.E. et al., 1995; Pararoulos S.E., 2003). Утрата способности к дифференцировке и созреванию остеокласта в дальнейшем приводит к значительному уменьшению клеточного пула остеокластов (Monier-Faugere M.C. et al., 1999).

В работе А.М. Мкртумяна и Е.В. Бирюковой (2007) суммированы известные к настоящему времени механизмы клеточного действия бисфосфонатов. Это воздействие на цитоскелет остеокластов; блокирование синтеза мевалоната; подавление активности тирозинфосфатазы; блокирование связывания остеокластов с костной тканью; стимулирование апоптоза остеокластов; подавление активности протонного насоса остеокластов; снижение секреции матриксных металлопротеаз; подавление образования, дифференцировки из предшественников и созревания остеокластов; подавление секреции остеобластами остеокластстимулирующего фактора.

Помимо антирезорбтивного эффекта БФ подавляют процессы минерализации скелета и мягких тканей (Шварц Г.Я., 2002; Recker R.R. et al., 2004).

Изучение механизма действия БФ показало, что они, подавляя апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулируют костеобразование (Eastel R., 1998; Hughes D.E. et al., 1995).

Еще одной важной особенностью БФ является их способность улучшать микроархитектонику костной ткани. Гистоморфологическое исследование показало, что длительное применение БФ увеличивает толщину трабекул кости (Риггз Б.Л. и др., 2000; Recker R.R. et al., 2004).

При пероральном применении БФ всасывается около 1–10% препарата, в основном в тонкой кишке (Шварц Г.Я., 2000; Davidson M.R., 2003). В костях депонируется 50–60% всосавшегося препарата.

Особенностью действия всех БФ является длительное их сохранение в костной ткани, практически на протяжении всей жизни пациента, принимавшего препарат (Eastel R., 1998; Rodan G. et al., 2004). По данным Б.Л. Риггз (2000), после приема БФ в течение 10 лет в дозе 10 мг в сутки содержание его в костях составляет 75 мг на 2 кг минералов. БФ распределяется в кортикальной и трабекулярной кости, не влияя на ее механические свойства. БФ не метаболизируются в организме, выводятся с мочой в неизменном виде.

Хорошо известны побочные эффекты БФ при пероральном их использовании. К ним относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (у 20–30% пациентов), которые нередко являются причиной отказа от лечения (Каратев А.Е., 2010). К числу осложнений относят появление диспепсических расстройств

(изжога, тошнота, рвота, эрозивный эзофагит). До настоящего времени не выяснены причины указанных расстройств. Однако полагают, что это связано с контактным (локальным) действием пирофосфатного комплекса на эпителиальные клетки пищевода (Каратеев А.Е., 2010). В связи с этим при назначении пациентам с ОП бисфосфонатов необходимо знать факторы риска в отношении желудочно-кишечной патологии у данного пациента, рекомендовать строгое соблюдение правил приема препаратов (утром натощак, запивая не менее 200 мл воды, в вертикальном положении не менее часа). Если у пациента имеется анамнез желудочно-кишечных заболеваний (хронический гастрит, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная болезнь) и данные заболевания в фазе обострения, необходимо провести соответствующую терапию (ингибиторы протонной помпы) и только после этого начать лечение БФ. В таких ситуациях более целесообразно рекомендовать лекарственную форму препарата с редкими приемами (1 раз в неделю или в месяц — фосомакс, фосованс, бонвива, золедроновая кислота), рекомендовать отказаться от одновременного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Результаты применения БФ у больных ОП оцениваются по снижению частоты переломов, повышению минеральной плотности кости. Лечение БФ способствует постепенному увеличению МПК. В течение первых недель применения препаратов активизируется процесс минерализации костной ткани (I фаза). II фаза повышения МПК преимущественно за счет увеличения минерального компонента занимает годы. При этом утолщаются костные трабекулы. Важным является то, что при применении БФ увеличивается МПК в местах наиболее высокой нагрузки (бедро и позвоночник). Многочисленные исследования, показали, что БФ снижают частоту множественных переломов позвонков на 90%, бедра на 51–56%, предплечья на 48%.

Эффективность применения БФ значительно возрастает, если до начала их применения устранена гипокальциемия, усиливается при одновременном применении с 1000–1500 мг солей кальция в сутки и 500–800 МЕ витамина D.

Эффективность применения любого лекарственного препарата значительно возрастает при высокой приверженности пациента к лечению. В связи с этим проводились многочисленные исследования по использованию различных лекарственных форм БФ (таблетки ежедневно, 1 раз в неделю, 1 раз в три месяца, инъекции ибандроната 2 мг в 2 мес и 3 мг в 3 мес). Результаты исследований показали сравнимую эффективность лечения одного и того же препарата в режиме ежедневного или более редкого приема (или внутривенного введения). Однако приверженность пациентов к лечению неизменно была значительно более высокой при «редком» режиме приема (или внутривенном введении) препарата, что в конечном итоге определяет успех лечения.

Представителем современного поколения бисфосфонатов является *золедроновая кислота* — *акласта, эффективный аминокислотсодержащий бисфосфонат*.

Акласта вызывает дезорганизацию цитоскелета остеокласта, нарушает внутриклеточное передвижение везикул, утрату щеточной каймы и апоптоз остеокласта. Акласта ингибирует остеобластический фермент фарнезилпирофосфатсинтазу (ФПС). Обладает высоким сродством к ферменту. Ингибируя костную резорбцию, акласта не ухудшает формирование, минерализацию и прочность кости. *Особенностью механизма действия акласты является продолжительность антирезорбтивного*



*эффекта.* Вероятным объяснением длительности действия препарата (до года) является большая интенсивность захвата костной тканью вследствие высокого сродства к компонентам минералов костей, устойчивостью к разрушению ферментами, способностью повторно связываться с костными минералами при рециркулировании.

Для оценки эффективности препарата *акласта* проведено ряд исследований. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводимое в течение трех лет HORIZON (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly, 2006) было включено 7765 женщин с постменопаузальным остеопорозом. Пациентки были разделены на две группы: группа лечения (5 мг золедроновой кислоты 1 раз в год) и группа плацебо. Все пациентки принимали дополнительно по 1000–1500 мг кальция и 400–1200 МЕ витамина D.

Исследования, касающиеся влияния акласты на профилактику остеопоротических переломов, показали, что после внутривенной инфузии 5 мг препарата 1 раз в год в течение трех лет снижается риск развития переломов тел позвонков на 70%, бедренной кости на 40%. В группе больных, получающих золедроновую кислоту, отмечено достоверное повышение МПК: бедра на 6,2%, поясничного отдела позвоночника на 6,71% по сравнению с группой плацебо.

Анализ биохимических маркеров костного обмена в группе лечения достоверно снижался по сравнению с группой плацебо. У 152 пациентов, получавших лечение или плацебо в рамках проводимого исследования через 3 года проведены биопсия подвздошной кости, микрокомпьютерная томография и гистоморфометрия. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что лечение золедроновой кислотой снижало костный обмен на 63%, значительно уменьшало поверхность активного ремоделирования, сохраняло костную архитектуру. Минерализация скелета в исследованных группах не отличалась (Recker O.P. et al., 2008).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучено влияние акласты на частоту новых переломов и летальность после перелома проксимального отдела бедра у мужчин и женщин. Препарат вводился внутривенно впервые 90 дней после хирургического лечения в связи с переломом проксимального отдела бедренной кости. Повторное введение препарата проводилось через 12 месяцев. Анализ полученных данных свидетельствует о снижении частоты новых переломов позвонков, периферических переломов в группе, получающих лечение золедроновой кислотой. Число летальных исходов также ниже в группе лечения золедроновой кислотой (Lyles K. W. et al., 2007).

Целью еще одного рандомизированного двойного многоцентрового исследования явилось сравнение МПК, костных биомаркеров, гистоморфометрии и нежелательных явлений у постменопаузальных женщин с низкой МПК. Группа пациенток, получавших ранее алендронат не менее года, была разделена на две группы: одну из которых составили пациентки, получающие акласту 5 мг 1 раз в год, другую — продолжающие получать алендронат 70 мг в неделю в течение 12 мес. МПК в поясничном отделе позвоночника в группе пациенток, получавших алендронат, составила 0,828%, в группе золедроновой кислоты — 0,12%. Маркеры костного метаболизма в группе лечения алендронатом на протяжении наблюдения не менялись. У пациентов, получивших золедроновую кислоту, через 3 месяца уровень костных биомаркеров снизился в сравнении с исходными данными, через 6 месяцев вернулся



к базальному уровню, через 12 мес повысился, но оставался в пределах границ, характерных для пременопаузы. Биопсия костной ткани показала, что в обеих группах наблюдается снижение костного обмена, характерного для остеопороза.

Сделан вывод о возможности перевода пациентов на лечение золедроновой кислотой в режиме 5 мг в год внутривенно с сохранением терапевтического эффекта, получавших ранее алендронат.

Во всех приведенных исследованиях тщательно оценивались нежелательные явления. Суммируя эти данные, следует отметить, что количество летальных исходов, серьезных нежелательных явлений или пациентов, прекративших лечение в связи с ними, в группах лечения и плацебо достоверно не различалось. В исследовании HORIZON тем не менее отмечено, что у лиц, получавших золедроновую кислоту, чаще, чем в группе плацебо, выявляли мерцательную аритмию (50 против 20 в группе плацебо). У 47 из 50 обследованных женщин пароксизм мерцательной аритмии развился более чем через 30 дней после внутривенной инфузии препарата. Частота инсультов, возникших в период лечения, в группах достоверно не различалась, смерть от инсульта на фоне золедроновой кислоты составил 0,5%, в группе плацебо — 0,3%.

Описанные постинфузионные симптомы в группе лечения акластой у женщин встречаются значительно чаще, чем в группе плацебо (повышение температуры, миалгии, гриппоподобные симптомы, головные боли, артралгии). Как правило, в течение трех дней эти симптомы купировались. Характерно, что при повторных инфузиях препарата отмечалось существенное уменьшение описанных проявлений. У части пациентов через 9–11 дней после инфузии отмечали незначительное преходящее повышение уровня креатинина в крови, который вскоре возвращался к норме.

Остеонекроз челюсти описан по 1 случаю в группе лечения золедроновой кислотой и 1 случаю в группе плацебо. В обоих наблюдениях пациенткам было выполнено хирургическое вмешательство в полости рта, наблюдалась замедленная консолидация. Санация и антибиотикотерапия ликвидировали воспалительный процесс в ротовой полости.

*Показания к применению акласты:*

- постменопаузальный остеопороз;
- профилактика последующих остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедра;
- остеопороз у мужчин;
- профилактика и лечение ОП, вызванного применением глюкокортикоидов;
- костная болезнь Педжета.

*Противопоказания:*

- повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к какому-либо другому компоненту препарата или к любым бисфосфонатам;
- тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию;
- беременность, кормление грудью;
- дети и подростки до 18 лет;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 35 мл/мин).

Акласта вводится через отдельную инфузионную систему с постоянной скоростью инфузии в течение не менее 15 минут. Недопустимо смешивать препарат

с другими лекарственными средствами. Содержимое флакона — 100 мл содержит 5 мг акласты, вводится 1 раз в год.

Если пациент оперирован в связи со случившимся остеопоротическим переломом с целью профилактики последующих переломов акласту вводят не ранее, чем через 2 недели после операции.

С целью профилактики возможного влияния препарата на почки до введения акласты необходимо исследовать клиренс креатинина. При его уровне ниже 35 мл/мин введение препарата не показано.

Еще одним важным условием введения препарата, обеспечивающим возможность избежать развитие нежелательных явлений, является достаточная гидратация организма больного, особенно у лиц пожилого возраста, принимающих по каким-либо причинам диуретики.

До начала лечения акластой необходимо устранить гипокальциемию, если она имеет место. С этой целью пациентам назначается необходимая доза элементарного кальция и витамина D.

Пациента необходимо ознакомить с имеющимися у него показаниями к назначению золедроновой кислоты и с возможными побочными эффектами, проявлениями гипокальциемии. При получении согласия на лечение акластой необходимо обеспечить наблюдение за пациентом (контроль уровня ионизированного кальция в крови, креатинина, ЭКГ) после введения препарата. Понимание пациентом необходимости лечения данными препаратом и представление о возможных побочных эффектах в значительной степени помогает нивелированию в случае их развития на фоне соответствующей психологической адаптации пациента.

После введения акласты больной должен получать адекватное количество элементарного кальция (от 500 до 1000 мг) и витамина D (800 МЕ/сут).

При появлении гриппоподобного синдрома, повышении температуры, миалгиях, головной боли, отеке и боли в суставах, которые могут продолжаться в течение трех дней после введения препарата, показано назначение парацетамола, устраняющего эти эффекты.

#### *Опыт применения акласты у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС*

В исследовании приняли участие 79 мужчин-ликвидаторов в возрасте от 43 до 80 лет. После участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС прошло 23 года. Используя современный метод диагностики ОП — DEXA, остеопению выявили у 39 человек (49,4%), ОП — у 13 человек (16,4%), у 27 человек (34,2%) МПК соответствовала норме. Пациенты без изменения МПК составили контрольную группу. Как было показано выше, при остеопении и ОП у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС не наблюдалось биохимических признаков повышения костной резорбции. Ведущими показателями при формировании ОПС служили низкие уровни тестостерона, кальцидиола.

Всем мужчинам с установленным диагнозом ОП проводилось лечение.

4 пациентам в связи с выраженным болевым синдромом был назначен миакальцик (5 инъекций внутримышечно по 1 мл), затем в виде назального спрея по 200 МЕ/сут. Уже после инъекций миакальцика отмечено значительное уменьшение болевого синдрома. 6 пациентам была введена акласта 5 мг; 3 пациентам назначен осталон. Все получали кальций D<sub>3</sub> по 1000 мг/сут.

При обследовании через год, выяснилось, что больные, которым был назначен миакальцик, применяли его не более трех месяцев.

Пациенты, которым был назначен осталон, через 2 мес также прекратили прием препарата.

В группе миакальцика и осталона пациенты продолжали принимать кальций D<sub>3</sub> еще 4 мес.

Пациенты, которым была введена золендроновая кислота, принимали кальций D<sub>3</sub> по 1000 мг в течение 9–10 мес. У 4 пациентов отмечались постинфузионные симптомы: повышение температуры в течение 3 дней, в отдельных случаях до 39, мышечные боли, купировавшиеся применением парацетомола.

Обследование через год, показало, что только у пациентов, получивших акласту, возросли показатели минеральной плотности кости в позвоночнике и в шейке бедра. Маркеры костного метаболизма имели некоторую тенденцию к снижению, хотя оно не было достоверным.

Таким образом, наш опыт применения акласты невелик, но полученные нами результаты дают основание полагать, что применение ее у мужчин дает положительный эффект в отношении повышения минеральной плотности кости.

Таким образом, акласта является мощным ингибитором ФПФ-синтазы и резорбции костной ткани. Способствует увеличению минеральной плотности кости у мужчин-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Учитывая низкую приверженность к лечению мужчин, при наличии показаний золендроновая кислота является одним из основных препаратов, приемлемым для лечения данной категории больных.

Помимо бисфосфонатов, являющихся в настоящее время «золотым стандартом» лечения практически всех вариантов ОП, применяются и другие препараты.

К препаратам, подавляющим костную резорбцию и стимулирующим образование кости, относится ранелат стронция (в состав которого входят два атома стабильного стронция, связанного с ранеловой (органической) кислотой). Показана эффективность препарата в отношении увеличения МПК проксимальных отделов бедра, позвонков, снижения риска переломов периферических и позвонков при постменопаузальном ОП. Применяется по 2 г в сутки ежедневно в течение нескольких лет (3–5) одновременно с витамином D и кальцием, дозы которых определяются в зависимости от ежедневного их поступления с пищевыми продуктами. Этот препарат рекомендуется принимать женщинам с постменопаузальным ОП. Побочные эффекты препарата: головная боль, судороги, потеря сознания, венозные тромбозы и тромбоэмболии. Последние диктуют необходимость с осторожностью назначать данный препарат пациентам с риском тромбоэмболии.

Хорошо себя зарекомендовал в лечении ОП кальцитонин лосося — миакальцик, применяемый в двух лекарственных формах: инъекции по 1 мл (100 МЕ) и назальный спрей, используемый в суточной дозе по 200 МЕ (Рожинская Л.Я. и др., 1998). Биологическая активность парентеральной формы миакальцика в 2–4 раза выше интраназальной. Кальцитонин обладает гипокальциемическим и гипофосфатемическим эффектами. Он подавляет дифференцировку и активность остеокластов и, таким образом, снижает костную резорбцию. Доказана эффективность кальцитонина в отношении повышения МПК, предотвращения риска вертебральных переломов и переломов проксимального отдела бедра как у мужчин, так и у женщин.

Известен анальгетический эффект кальцитонина при внутримышечном введении. И хотя до настоящего времени механизм его полностью не изучен, полагают, что он связан с повышением уровня бета-эндорфинов и подавлением простагландина  $E_2$ . Лечение кальцитонином рекомендуют начинать при ОП с болевым синдромом (сначала внутримышечно по 100 МЕ в течение 10 дней, а затем применять в виде назального спрея по 200 МЕ).

Побочные эффекты препарата (тошнота, ощущение приливов к лицу, рвота, раздражение слизистой оболочки носа). Возможен прерывистый режим лечения кальцитонином (3 мес, затем 2–3 мес перерыв, затем по 10–12 дней в месяц). Лечение кальцитонином также требует назначения препаратов кальция и витамина D.

Вопросам применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин посвящено огромное количество исследований. Показано, что применение ЗГТ наиболее эффективно у женщин для профилактики ОП и связанных с ним переломов. Чем раньше после наступления менопаузы оно начинается, тем наиболее эффективно (Cheung A.M. et al., 2004; Stevenson J.C., 2005). Эффект применения ЗГТ основан на способности эстрогенов подавлять резорбцию костной ткани, увеличивать МПК. Исследования, касающиеся эффективности ЗГТ в лечении ОП, свидетельствуют о ее недостаточности (Gallanger et al., 2002; Davas I. et al., 2003). Наиболее эффективной является комбинированная терапия (ЗГТ, препараты кальция и витамина D или ЗГТ и бисфосфонаты с кальцием).

Показана нецелесообразность применения ЗГТ у женщин в возрасте старше 60 лет. Перед назначением ЗГТ женщина должна быть тщательно обследована, должны быть оценены все возможные риски осложнений назначения этой группы препаратов. И только при отсутствии противопоказаний они могут быть назначены.

Попытки избежать нежелательного действия эстрогенов на молочные железы и матку привели к созданию селективного модулятора эстрогеновых рецепторов — ралоксифена. Это синтетический нестероидный препарат — производное бензотиафена. Он взаимодействует с эстрогеновыми рецепторами в различных клетках. Эффект воздействия зависит от вида ткани. Применение ралоксифена снижало уровни маркеров костной резорбции и уменьшало потерю костной массы, предотвращало переломы позвонков у женщин с постменопаузальным ОП. Ралоксифен используется в сочетании с препаратами кальция и витамина D.

В настоящее время для лечения ОП используется терипаратид — препарат на основе паратиреоидного гормона. Показанием к его использованию является тяжелый постменопаузальный ОП, ОП у мужчин. Терипаратид эффективен в отношении профилактики переломов позвонков и периферических переломов в постменопаузе. Высока его эффективность в уменьшении болевого синдрома в спине. Механизм действия основан на стимуляции костеобразования за счет увеличения активности и количества остеобластов. Следует отметить, что до настоящего времени этот препарат для лечения ОП применяется не столь часто, как препараты других групп, что обусловлено его высокой стоимостью.

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно большой арсенал препаратов для выбора лечения ОП. Следует подчеркнуть, что в каждом конкретном случае важнейшей задачей врача является выбор наиболее эффективных, патогенетически обоснованных препаратов. При назначении их необходимо учесть степень

тяжести ОП, вариант клинического течения, наличие сопутствующих заболеваний, показания и противопоказания для тех или иных препаратов. Всегда предпочтительно комбинированное лечение (назначение не менее двух групп препаратов: например, препараты кальция и витамина D и заместительная гормональная терапия и т. д.).

С учетом немалой стоимости современных эффективных препаратов для лечения ОП большое значение имеет заинтересованность больного в лечении. Для этого необходимо объяснить пациенту особенности течения этого коварного заболевания и последствия в случае отказа от лечения.

Понятно, что пациенты, обратившиеся с жалобами и уже имеющие в анамнезе переломы, более склонны к лечению. В случае отсутствия таковых необходимы не только беседы врача, но и соответствующая литература, создание образовательных программ, аналогичных школам больных сахарным диабетом.

Говоря о медикаментозном лечении ОП, следует помнить, что успешное лечение этого заболевания и профилактика его возможны при изменении образа жизни. Подразумевается отказ от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем, употребления большого количества кофе, несбалансированных диет). Необходимы достаточные физические нагрузки, изменение характера питания — сбалансированная диета в отношении содержания кальция, фосфора, витаминов, нормализация веса.

Большое значение имеет профилактика падений, особенно среди пожилых. Люди, имеющие склонность к падениям, подвержены высокому риску перелома. Поэтому создаются специальные программы, выявляющие факторы риска падений (плохое зрение, слух, вестибулярные расстройства, использование снотворных, седативных и психотропных препаратов, низкая физическая активность, мышечная слабость, головокружение, деменция, неудобная обувь и т.д.), а также создаются индивидуальные программы специальных физических упражнений и нагрузок, необходимых для усиления мышечной силы, устойчивости, улучшения координации.

Необходима эффективная просветительная работа среди населения, направленная на предотвращение прогрессирования ОП и связанных с ним переломов, особенно среди лиц пожилого возраста. Поистине эта проблема является общемедицинской. Пациент, обращающийся в терапевту или невропатологу с жалобами на головокружение и связанную с этим шаткость походки, получающий адекватное лечение, избавляется, таким образом, от лишних падений и возможных переломов. Продуманное назначенное лечение (вернее, возможность избежания назначения препаратов, способных усилить прогрессирование ОП) пожилому человеку также помогает противостоять преждевременным переломам.

Основными критериями эффективности профилактики и лечения остеопороза служат: прекращение потери или увеличение минеральной плотности кости, отсутствие новых переломов, улучшение состояния больного, уменьшение боли в костях, расширение двигательного режима, улучшение качества жизни больного.

### *Литература*

*Аврунин А.С., Корнилов А.В., Суханов В.Г., Емельянов А.С.* Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани. — СПб.: НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, 1998. — 67 с.

*Беневоленская Л.И., Финогенова С.А.* Генетика остеопороза: I. Исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания (Обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии. — 1999а. — № 2. — С. 23–25.

*Беневоленская Л.И., Финогенова С.А.* Генетика остеопороза: II. Изучение роли гена рецептора витамина D (Обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии. — 1999в. — № 3. — С. 21–25.

*Брикман А.* Нарушение обмена кальция и фосфора у взрослых // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — С. 413–479.

*Власова И.С.* Компьютерная томография в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 13–15.

*Дедов И.И., Дедов В.И.* Чернобыль: радиоактивный йод — щитовидная железа. — М.: Б. и., 1996. — 234 с.

*Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я.* Состояние костной системы у участников ЛПА на ЧАЭС // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС: состояние здоровья. — М., 1995. — С. 114–119.

*Долгов В.В., Ермакова И.П.* Лабораторная диагностика нарушений минералов и заболеваний костей (учебное пособие). — М.: МАПО, 1998. — 63 с.

*Древаль А.В., Марченкова Л.А., Тишенина Р.С. и др.* Избирательное воздействие комбинированной терапии миакальциком и малыми дозами альфакальцидола на минеральную плотность кости различных отделов скелета при тяжелом постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 3. — С. 39–41.

*Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В., Новикова И.В.* Факторы риска остеопороза и переломов // Остеопороз и остеопатии. — 2009. — № 1. — С. 33–38.

*Ершова О.Б., Семенова О.В., Дегтярев А.А.* Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 1. — С. 9–10.

*Зазерская Е.И., Асеев М.В., Кузнецова Л.В., Москаленко М.В. и др.* Остеопороз. Генетическая предрасположенность, современная диагностика, профилактика // Методическое пособие / под ред. Л.И. Беневоленской и С.А. Финогеновой. — СПб., 2003. — 32 с.

*Зедгенидзе Г.А., Жарков П.Я.* Радиационные повреждения // Клиническая рентгенология: Руководство в 5 т. / Под ред. Г.А. Зедгенидзе. — М., 1983. — Т. 3: Рентгенодиагностика повреждений и заболеваний костей и суставов. — 463 с.

*Зилов А.В., Шейлор И.М., Гусова А.А.* Возрастной гипогонадизм. Особенности диагностики, клиники и лечения // Фарматека (эндокринология). — 2007. — № 11. — С. 1–6.

*Ильин Л.А.* Реалии и мифы Чернобыля. — М.: ALARA Ltd., 1996. — 474 с.

*Каратеев А.Е.* Лечение бисфосфонатами и патология пищевода // Современная ревматология. Фармакотерапия. — 2010. — № 3. — С. 1–6.

*Карлова Н.А., Рохлин Г.Д., Котова С.М.* Лучевая диагностика инволютивной остеопении // Вестн. рентгенологии и радиологии. — 1998. — № 6. — С. 34–36.

*Кишковский А.Н., Тютин Л.А.* Рентгенологическое исследование при термических и радиационных поражениях // Военно-полевая рентгенология. — Л., 1979. — С. 34–35.

*Коваленко А.Н.* Остеопенический синдром как следствие нарушений биоэнергетических процессов при действии ионизирующей радиации // Введение в радиационную тиреоидологию / Под ред. А.Н. Коваленко, Д.Е. Афанасьева, А.А. Самойлова. — Киев, 2006. — С. 427–437.

*Крылов В.М.* Изменения костной ткани после лучевой терапии и при острой радиационной травме // Мед. радиология. — 1982. — Т. 27, № 11. — С. 80–89.

*Кудрин А.В.* Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. — М.: ГЭОТАР-Медия, 2007. — 544 с.

*Марова Е.И.* Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 8–12.



*Матвеев С.Ю.* Патогенез, клиника и лечение костно-суставных изменений у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1998. — 39 с.

*Меньшикова Л.В., Храмова Н.А., Ершова О.Б. и др.* Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // Остеопороз и остеопатии. — 2002. — № 1. — С. 8–11.

*Микроэлементы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова.* — М.: Медицина, 1991. — 496 с.

*Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И.* Эпидемиология остеопороза и переломов // Руководство по остеопорозу. — М.: Бином, 2003. — С. 10–53.

*Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В.* Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 2. — С. 2–6.

*Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В.* Новые перспективы успешной терапии постменопаузального остеопороза // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. — 2007. — С. 2–7.

*Мкртумян А.М., Недосугова Л.В., Бирюкова Е.В.* Акласта — новый стандарт эффективной антирезорбтивной терапии. Одна инъекция в год // Современная ревматология. — 2008. — № 1. — С. 65–69.

*Моргунов Л.Ю.* Остеопороз и возрастной дефицит андрогенов // Клин. лаб. консилиум. — 2007. — № 15. — С. 82–85.

*Мурзин Б.А.* Лучевая диагностика системного остеопороза // Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза. — СПб., 1998. — С. 40–49.

*Насонов Е.Л.* Глюкокортикоидный остеопороз: современные рекомендации // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 7. — С. 8–9.

*Никифорова И.Д.* Состояние скелета у мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 15 с.

*Никифорова И.Д., Дрыгина Л.Б., Калинина Н.М., Зыбина Н.Н.* Заболевания опорно-двигательного аппарата // Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения / Под ред. проф. С.С. Алексанина. — СПб.: ЭЛБИ. — 2008. — С. 370–408.

*Никифорова И.Д., Шантырь И.И., Тютин Л.А. и др.* Заболеваемость костно-мышечной системы и минеральная плотность костной ткани у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиол. радиац. безопасн. — 2000. — № 45 (6). — С. 14–20.

*Новикова Э.З.* Рентгенологические изменения в скелете при заболеваниях системы крови. — М.: Медицина, 1982. — 256 с.

*Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: Методические указания.* — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 56 с.

*Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской.* — М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2009. — 269 с.

*Рахманов А.С., Бакулин А.В.* Костная денситометрия в диагностике остеопении // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 28–30.

*Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д.* Остеопороз. Этиология. Диагностика, лечение. — М.: Бином, 2000. — 558 с.

*Рожинская Л.Я.* Нарушения минерального обмена, костного метаболизма и их коррекция при болезни Иценко—Кушинга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 19 с.

*Рожинская Л.Я.* Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. — М.: Издатель Мокеев, 2000. — 195 с.



*Рожинская Л.Я., Марова Е.И.* Миакальцик (синтетический кальцитонин лосося) в лечении и профилактике остеопороза // *Клин. фармакол. и тер.* — 1996. — № 1. — С. 75–78.

*Торопцова Н.В.* Остеопороз у мужчин: взгляд на проблему // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — Т. 17, № 3. — С. 182–186.

*Торопцова Н.В.* Остеопороз: роль алендроната в лечении и профилактике заболевания // *Consilium medicum.* — 2008. — № 10 (5). — С. 12–17.

*Франке Ю., Рунге Г.* Остеопороз. — М.: Медицина, 1995. — 300 с.

*Хамзабаев Ж.Х., Рахимжанова Р.И., Батпенов Н.Д. и др.* Роль экстраклетных факторов и остеоденситометрических показателей в оценке риска переломов позвоночника // *Медицинская визуализация.* — 2006. — № 6. — С. 118–121.

*Харченко В.П., Рожкова Н.И., Zubovskiy G.A. и др.* Дигитальная остеоденситометрия // *Вестн. рентгенологии и радиологии.* — 1993. — № 2. — С. 4–8.

*Харченко В.П., Рожкова Н.И., Zubovskiy G.A. и др.* Показатели минеральной насыщенности костей у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // *Вестн. рентгенологии и радиологии.* — 1994. — № 2. — С. 38–40.

*Шотемор Ш.Ш., Третьяков А.Е., Кожевникова Т.Л.* Диагностика остеомалации // *Клин. медицина.* — 1984. — № 3. — С. 144–148.

*Щварц Г.Я.* Фармакотерапия остеопороза. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 64 с.

*Эпидемиологическая генотоксикология тяжелых металлов и здоровье человека / Е.Н. Ильинских и [др.].* — Томск : Сиб. госмедуниверситет, 2003. — 301 с.

*Alsina M., Boyce B., Devlin et al.* Development of an in vivo model of human multiple myelomabone disease // *Blood.* — 1996. — N 87. — P. 1485–1501.

*American association of endocrinologists medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice,* 2003. — Vol. 9. — N 6. — P. 544–564.

*Amin S.* Osteoporosis in men / S. Amin, DT. Felson // *Rheum Dis. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 27. — P. 19–47.

*Amory J., Watts N., Easley K. et al.* Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 503–510.

*Bakhireva L.N., Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D., Morton D.J.* Modifiable predictors of bone loss in older men: a prospectiv study // *Am. J. Prev. Med.* — 2004. — Vol. 26. — P. 436–442.

*Binckly N.* Osteoporosis in men / *Arg ras Endocrinol. Metabol.* — 2006. —N 50. — Vol. 4. — P. 764–774.

*Blake G.M., Fogelman I.* Applications of bone densitometry for osteoporosis // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1998. — Vol. 27, N 2. — P. 26–288.

*Bremner W., Vitiello M., Prinz P.* Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 56. — P. 1278–1282.

*Brown J.P., Joss R.G.* 2002 clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in Canada // *CMAJ.* — 2002. — N 167 (10 suppl). — P. S1–S34.

*Burger H., de Laet C.E., van Dael P.L., Witterman J.C. et al.* Risk factors for increased bone loss in elderly population: the Rotterdam study // *Am. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 147. — P. 871–879.

*Cann C.E., Genant H.K.* Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1980. — Vol. 4, N 4. — P. 493–500.

*Cheung A.M., Feid D.S., Kapral M. et al.* Prevention of osteoporosis and osteoporosis fractures in postmenopausal women: recommendation Statement from the Canadian Task Force on prevention Health Care // *CMAJ.* — 2004. — Vol. 170. — P. 503–1513.

*Czerwicz F.S., Liaw J.J., Liu S.B. et al.* Absence of androgen-mediated transcriptional effects in osteoblastic cells despite presence of androgen receptors // *Bone.* — 1997. — Vol. 21 (1). — P. 49–56.

*Davas I., Altintas A., Yoldemir T. et al.* Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 80. — P. 536–540.

*Davidson M.R.* Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment // *J. Midwifery Womens Helth.* — 2003. — Vol. 48. — P. 39–52.

*De La Mata J., Uy H.L., Guise T.A. et al.* IL-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by PTH-r P in vivo // *J. Clin. Invest.* — 1995. — N 95. — P. 2846–2852.

*Delmas P.D., Eastell R., Garneo P. et al.* [Scientific advisors of the international osteoporosis foundation]. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of scientific advisors of international osteoporosis foundation // *Osteoporos Int.* — 2000. — 11 (Suppl 6). — S. 2–17.

*Dhonukshe-Rutten R.A.M.* Homocysteine and Vitamine B Status Relate to Bone Turnover Markers, Broadband Ultrasound Attenuation and Fractures in Healthy Elderly People // *J. Bone Miner. Res.* — 2005. — Vol. 20. — P. 921–929.

*Dimic A., Stancovic A., Markovic Z., Nedovic J.* The comparison of the influence of the age onset of the menopause and its duration on bone mineral density-DEXA assesment. 12th International Bone Densitometry Workshop. Scotland. UK // *Osteoporosis Int.* — 1997. — Vol. 7 (3). — P. 84.

*Eastell R.* Treatment of postmenopausal osteoporosis // *N. Engl. Med. J.* — 1998. — Vol. 338. — N 11. — P. 736–746.

*Eriksen E.F., Colvald D.S., Berg N.J. et al.* Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells // *Science.* — 1988. — Vol. 241 (1). — P. 84–86.

*Espallargues M., Sampietro-Colom L., Estrada M.D. et al.* Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry: a systemic review of the literature // *Osteoporos Int.* — 2001. — Vol. 12. — P. 811–822.

*Feopari L., Jiang G., Eastell R.* Longitudinal evaluation of morphometric  $\gamma$ -ray absorptiometry for identification of vertebral deformities // *Osteoporosis Int.* — 2001. — Vol. 12, N 8. — P. 661–671.

*Fukunaga M., Sone T.* X-ray absorptiometry // *Nippon Rinsho.* — 1998. — Vol. 56, N 6. — P. 1469–1473.

*Gallagher C.J., Rapuri P.B., Haynatzki G., Detter J.R.* Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers? // *J. of Clin. Endocrinol. Metabolism.* — 2002. — Vol. 87, N 11. — P. 4914–4923.

*Garneo P.* Markers of bone turnover for prediction of fracture risk // *Osteoporos Int.* — 2000. — 11 (Suppl 6). — P. S55–65.

*Garneo P., Delmas P.D.* Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* — 2004 Mar. — Vol. 4, N 1. — P. 50–63.

*Garneo P., Sorney-Randu E., Claustrat B. et al.* Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15, N 8. — P. 1526–1536.

*Genant H.K., Jergas M.* Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research // *Osteoporosis Int.* — 2003. — 14 (Suppl 3). — S. 43–55.

*Gjesdal C.G. et al.* Plasma Homocysteine, Folate, and Vitamin B12 and the Risk of Hip Fractures: the Hordaland Homocysteine Study // *J. Bone Miner. Res.* — 2007. — Vol. 22, N 5. — P. 747–756.

*Gluer C.C., Steiger P., Selvidge R. et al.* Comparative assessment of dual-photon absorptiometry and dual-energy radiography // *Radiology.* — 1990. — Vol. 174, N 1. — P. 223–228.

*Grados F., Brazier M., Kamel S. et al.* Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency // *Joint Bone Spine.* — 2003. — Vol. 70, N 3. — P. 157.

*Gray A., Feldman H., McKinlay J. et al.* Age, disease, and changing sex-hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study // *Clin. Endocrinol.* — 1991. — Vol. 73, N 2. — P. 1016–1025.

Green A.D., Colon-Emeric C.S., Bastian L. et al. Does this woman have osteoporosis? // JAMA. — 2004. — Vol. 292, N 23. — P. 2890–2900.

Greendale G.A., Edelstein S., Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone density in older women and men: the Rancho Bernardo Study // J. Bone Miner Res. — 1997. — Vol. 12 (11). — P. 1833–1843.

Guglielmi G., Schneider P., Lang T.F. et al. Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton // Eur. Radiol. — 1997. — Vol. 7, suppl 2. — P. 32–42.

Haidekker M.A., Andresen R., Evertsz C.J. et al. Evaluation of the cortical structure in high resolution CT images of lumbar vertebrae by analysing low bone mineral density clusters and cortical profiles // Br. J. Radiol. — 1997. — Vol. 70, N 840. — P. 1222–1228.

Hammond C.B., Maxson W.S. Physiology of the Menopause / Series Current Concepts. — New York, 1983.

Hannan M.T., Felson D.T., Dowson-Hughes B., Tucker K.L. et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study // J. Bone Miner. Res. — 2000. — Vol. 15. — P. 710–720.

Holland P. et al. In vivo expression of mRNA for Ca-binding protein SPARK (osteonectin) revealed by in situ hybridization / P. Holland., S. Harpes., J.McVey et al. // J.Cell. Biol. — 1987. — Vol. 105, N 1. — P. 473–478.

Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L. et al. isphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo // J. Bone. Miner. Res. 1995. — Vol. 10. — P. 1478–1487.

Institute for Clinical Systems Improvement (ICS) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 3rd edition, July 2004.

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline for Patients and Families, July 2006.

Khan A., Hodsman A., Papaioannou A. et al. Management of osteoporosis in men: an update and case example 2007.

Krege J.H., Siminoski K., Adachi J.D. et al. // A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis // Osteoporos. Int. — 2006. — Vol. 17, N 3. — P. 379–386.

Kroger H., Reeve J. Diagnosis of osteoporosis in clinical practice // Ann. Med. — 1998. — Vol. 30, N 3. — P. 278–287.

Liu H., Paige N.M., Goldzweig C.L. et al. Screening for osteoporosis in men: A systematic review for an American college of physicians guideline // Annals of internal medicine. — 2008. — Vol. 148, N 9. — P. 685–701.

Lonmeaau J. SHBG and BM // Bone. — 2004. — Vol. 34. — P. 933–939.

Lowik CWGM., van der Pluijm G., Bloys H. et al. Parathyroid hormone and PTH-like protein stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible // Res. Commun. — 1999. — N 162. — P. 1546–1552.

Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture // New Engl. J. Med. — 2007. — P. 357.

Machann J., Schick F., Seitz D. et al. Untersuchung spongioser Knochenanteile im Fussskelett mit bildgebenden MR-Verfahren // Biomed. Tech. — 1998. — Bd 43, N 7–8. — S. 202–209.

Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D., Jones T.H., Channer K.S. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis — immunomodulation and influence upon plaque development and stability // J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 178, N 3. — P. 373–380.

McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 333–340.

McCormick R. Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility // Alternative Medicine Review. — 2007. — Vol. 12, N 2. — P. 113–145.

Mellstrom D.D., Sorensen O.H., Goemaere S. et al. A seven years of treatment with risendronate in women with postmenopausal osteoporosis // Calcif. Tissue Int. — 2004. — Vol.75, N 6. — P. 462–468.

*Monier-Faugere M.C., Geng Z., Paschalis E.P. et al.* Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties // *J. Bone Miner. Res.* — 1999. — Vol. 14. — P. 1768–1778.

*Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A.* Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated // *Med. J. Aust.* — 2004. — Vol. 180, N 5. — P. 18–22.

*Nordin B.E.C., Need H.A., Morris H.A., Horowitz M., Robertson W.G.* Evidence for renal calcium leak in postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 72 — P. 401–407.

*Notelovitz M.* Androgen effects on bone and muscle. // *Fertil. Steril.* — 2002. — Vol. 77. Suppl. 4. — P. 34–41.

*Papapoulos S.E.* Ibandronate: a potente new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis // *IJCP.* — 2003. — Vol. 57. — P. 417–422.

*Prince R.L., Devin A., Dick I.M.* The clinical utility of measured kyphosis as a predictor of presence of vertebral deformities // *Osteoporos Int.* — 2007. — Vol. 18, N 5. — P. 621–627.

*Prior J.* Progesterone as bone trophic hormone // *Endocr. Rev.* — 1990. — Vol. 11(4). — P. 380–398.

*Radioactive Heaven and Earth. The Health and Environmental Effects of Nuclear Weapons Testing In, On and Above the Earth: A Report of the IPPNW International Commission To Investigate the Health and Environmental Effects of Nuclear Weapons Production and the Institute for Energy and Environmental Research / Ed. A. Robbins et al.* — New York: The Apex Press, 1991. — 193 p.

*Recker O.P., Delmas P.D., Halse J. et al.* Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure // *J. Bone Miner. Res.* — 2008, Jan. — Vol. 23, N 1. — P. 6–16.

*Recker R.R., Weinstein R.S., Chesnut C.H. et al.* Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the the BONE study // *Osteoporosis Int.* — 2004. — Vol. 15, N 3. — P. 231–237.

*Rehman O., Lane N.* Bone loss: Therapeutic approaches for preventing bone loss in inflammatory arthritis // *Arthritis Res.* — 2001. — Vol. 3, N 4. — P. 221–227.

*Reid D.M.* Methods of measurement of bone turnover and clinical evaluation of osteoporosis: relevance to asthma and corticosteroid therapy // *Respir. Med.* — 1993. — Vol. 87. — P. 9–14.

*Rodan G., Reszka A., Golub E., Rizzoli R.* Bone safety of long-term bisphosphonate treatment // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — Vol. 20, N 8. — P. 1291–1300.

*Rogers M.J.* New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates // *Curr. Pharm. Des.* — 2003. — Vol. 9. — P. 2643–2658.

*Roodman G.D.* Advances in Bone Biology // *The Osteoclast Endocr. Rev.* — 1996. — Vol. 17 (4). — P. 308–332.

*Roux C., Garneo P., Thomas T. et al.* Comit Scientifique du GRIIO. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis // *Joint Bone Spine.* — 2005 Jan. — Vol. 72, N 1. — P. 26–31.

*Saag K., Lindsay R., Kriegman A. et al.* A single zoledronic acid infusion reduced bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density // *Bone.* — 2007. — Vol. 40, N 5. — P. 1238–1243.

*Shimizu Y., Kato H., Schull W.J.* Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86) // *Radiat. Res.* — 1990. — Vol. 121, N 2. — P. 120–141.

*Siminoski K., Jiang G., Adachi J.D. et al.* Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures // *Osteoporos Int.* — 2005. — Vol. 16, N 4. — P. 403–410.

*Siminoski K., Warshawski R.S., Jen H., Lee K.* The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women // *Osteoporos Int.* — 2006. — Vol. 17, N 2. — P. 290–296.

*Stevenson J.C.* Justification for the use of HRH in the long-term prevention of osteoporosis // *Maturitas.* — 2005. — Vol. 51, N 2. — P. 113–126.

*Treatment of Osteoporosis*. Workshop, Medical Products Agency, Uppsala, 1998. — P. 220.

University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and Treatment, July 2005.

*Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al.* Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48, N 11. — P. 3224–3229.

*Von Muhlen D.G. et al.* Vitamin D, Parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: a Rancho Bernardo study // *Osteoporosis Int.* — 2005. — N 16. — P. 1721–1726

*Whitworth N.S., Meeks G.R.* Hormone metabolism: Body weight and extraglandular estrogen production // *Clin. Obstet. Gynec.* — 1985. — Vol. 28 (3). — P. 580–587.

WHO Study Group «Assesment of fracture risk its application to screening for postmenopausal osteoporosis», Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994.

## ГЛАВА 3

### **КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС**

#### **3.1. АЛГОРИТМЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС**

Среди медицинских проблем, связанных с пострадавшими при ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний занимает центральное место. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о лидирующей роли у ликвидаторов патологии сердечно-сосудистой системы, которая была диагностирована за период с 1986 по 1997 г. у 58,1% обследованных. В последние годы наблюдается постепенный рост числа лиц с хронической патологией сосудов и нарастание ИБС. Кроме того, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются одной из основных причин смерти ликвидаторов. Патогенез сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, подвергшихся воздействию малых доз радиации, остается спорным, что затрудняет выделение наиболее значимых диагностических критериев, которые позволили бы следить за динамикой процесса, проводить патогенетическую терапию и оценивать эффективность лечения. То, что ионизирующее излучение оказывает воздействие на состояние сосудов, у большинства исследователей не вызывает сомнений, однако характер этого воздействия до сих пор является предметом дискуссии. Некоторые авторы пишут о повреждающем действии радиации на кровеносные сосуды, что приводит к развитию гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Сообщается о раннем развитии атеросклероза сонных артерий и большой частоте ГБ и ИБС среди ликвидаторов. Доминирующей сопутствующей патологией при заболеваниях ССС у ликвидаторов является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), что дает основание предполагать общие механизмы развития патологии сосудов, как головного мозга, так и сердца. Предполагается, что важную роль в развитии сосудистой патологии играют малые дозы радиации. Многолетние исследования, проводимые во ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, выявили у ликвидаторов последствий аварии специфические молекулярные механизмы воздействия малых доз радиации на эндотелий сосудов, который реализуются в его активации и повреждении и возникновении

дисфункции эндотелия, а значит, и в развитии сосудистой патологии. В то же время недостаточно данных, позволяющих однозначно связать варианты сосудистой патологии с маркерами эндотелиальной дисфункции и повреждения эндотелия. Решение этой проблемы, которая является недостаточно разработанной как в нашей стране, так и за рубежом, позволит обосновать мероприятия по профилактике сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

В связи с тем что нарушения коронарного и мозгового кровообращения развиваются либо на фоне атеросклеротического и гипертонического повреждения сосудов, либо вследствие изменения сосудистого тонуса, выявление механизмов сосудистой патологии основывается на исследовании тех параметров обмена веществ, которые лежат в основе развития атеросклероза, нарушения проницаемости и интактности сосудистого эндотелия, регуляции тонуса сосудов. В связи с этим у ликвидаторов с сосудистой патологией – ИБС и ХНМК были исследованы параметры системы гемостаза, фибринолиза, липидного обмена, обмена гомоцистеина, процессов свободнорадикального окисления, реакций воспаления, состояния эндотелия.

### **3.1.1. Оценка дислипотеинемии как фактора риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у ликвидаторов**

Одним из основных факторов развития патологии сосудов, бесспорно, считается атеросклероз, к формированию которого приводят нарушения липидного обмена. Диагностическая значимость показателей липидного обмена и определение их атерогенности, в основном, исследуются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В многочисленных эпидемиологических исследованиях убедительно была показана связь между уровнем холестерина в плазме крови и развитием ИБС. При цереброваскулярных заболеваниях таких исследований значительно меньше, однако они также демонстрируют этиологическую роль атеросклероза и дислипидемий при сосудистых заболеваниях головного мозга. По современным представлениям, оценка атерогенности не ограничивается определением общего холестерина, а включает определение содержания холестерина различных классов липопротеинов, триглицеридов, апобелков липопротеинов, окисленных форм липопротеинов, а также маркеров воспалительного процесса. Это связано с установленным самостоятельным значением этих параметров как факторов риска развития атеросклероза. Риск атерогенности возрастает при низких уровнях липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии, увеличении содержания липопротеина (а)-ЛП(а). Особая роль в увеличении риска атеросклероза принадлежит окисленным липопротеинам-ЛП, которые подвергаются атаке свободными радикалами (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999; Робинс С.Дж., 2001).

С целью выяснения роли нарушений липидного обмена у ликвидаторов в развитии сосудистых заболеваний нами были исследованы следующие параметры липидного обмена: общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), апобелок А (апоА) и апобелок В (апоВ). Все показатели были определены в сыворотке крови ликвидаторов с диагнозами ИБС — 53 человека и ДЭ — 60 человек после 12-часового голодания на биохимическом анализаторе «Synchron CX9 PRO».



Характер изменений липидного обмена был аналогичным для обеих обследованных групп. В целом можно говорить об умеренно выраженных атерогенных сдвигах. У 68% ликвидаторов была выявлена дислипидемия. Содержание холестерина, холестерина ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов в среднем в обеих группах оставалось в пределах нормы. Распределение значений при этом показало, что у 40,5% ликвидаторов содержание холестерина превышало верхнюю границу нормы, но только у 10,1% этот показатель превышал 7,0 ммоль/л. Уровень холестерина ЛПВП был снижен у 29,8% ликвидаторов. У половины пациентов обеих групп коэффициент атерогенности был выше 3,6, у остальных в пределах нормальных значений или повышен незначительно. Заметными оказались изменения в содержании и соотношении апоБелков липопротеинов. Если в обеих группах уровень апоА, белка ЛПВП был у всех обследованных в пределах нормальных величин, то апоВ, белок ЛПНП и ЛПОНП, уровень которого рассматривается как самостоятельный фактор риска атеросклероза, имел повышенные значения у 68% больных в группе. Вследствие этого отношение апоА к апоВ у большинства пациентов обеих групп было ниже 1,5. Содержание апоВ не во всех случаях сопровождалось достоверным увеличением содержания в сыворотке ликвидаторов ЛПНП и ЛПОНП — основных апоВ-содержащих липопротеинов. Возможно, что увеличение уровня данного показателя обусловлено липопротеинами промежуточной плотности, ремнантами ЛПОНП или патологическими формами липопротеинов, образование которых формирует дополнительные пути развития атеросклероза сосудов. Достоверных различий между группами по показателям, характеризующим липидный обмен, выявлено не было.

Анализ данных исследования в группе ликвидаторов с ИБС в зависимости от наличия диастолической дисфункции показал, что липидный обмен у пациентов с диастолической дисфункцией характеризуется более выраженными атерогенными сдвигами, что также, как и в целом по группам, выражалось в более высоком уровне апоВ и снижении отношения апоА/апоВ. Развитие у ликвидаторов с ИБС хронической сердечной недостаточности также сопровождалось существенным снижением отношения апоА/апоВ до  $1,17 \pm 0,07$ , в то время как у пациентов без признаков сердечной недостаточности он был  $1,51 \pm 0,17$  ( $P < 0,05$ ).

Аналогичные результаты были получены при анализе данных в зависимости от стадии ДЭ (табл. 3.1). Оказалось, что группа со II стадией ДЭ характеризуется выраженными атерогенными сдвигами по сравнению с группой без ДЭ. Соответственно группа с I стадией ДЭ занимает промежуточное положение по степени развития атерогенных сдвигов. Следует отметить низкую информативность содержания общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПОНП. Холестерин ЛПНП повышен достоверно только в группе с ДЭ II, но это повышение не сильно отличается от нормы. В то же время наиболее существенные различия обнаружены в содержании апоБелков А и В и их соотношении, которое значительно ниже нормы и значений в других группах у пациентов с ДЭ II. Данный факт свидетельствует о роли других апоВ-содержащих липопротеинов в генезе ДЭ.

В заключение можно отметить, что изменения липидного обмена у ликвидаторов с сосудистой патологией не носят явно патологического характера, хотя более чем у половины из них определяются те или иные изменения, которые могут быть интер-

Таблица 3.1

**Параметры липидного обмена в зависимости от степени дисциркуляторной энцефалопатии**

Показатели	Cnflbz ДЭ			Достоверность различий между показателями (P)		
	0	I	II	0–1	0–2	1–2
Холестерин	5,47	5,48	6,10	0,97	0,19	0,06*
Триглицериды	1,47	1,67	1,88	0,61	0,32	0,53
Холестерин ЛПВП	1,35	1,32	1,1	0,84	0,1	0,11
Холестерин ЛПНП	3,45	3,40	4,13	0,88	0,11	0,02*
Холестерин ЛПОНП	0,68	0,77	0,87	0,61	0,32	0,53
Коэффициент атерогенности	3,22	3,57	4,98	0,51	0,02*	0,02*
Апобелок А	1,69	1,84	1,57	0,16	0,48	0,02*
Апобелок В	1,16	1,35	1,55	0,13	0,048*	0,09
АпоА/апоВ	1,60	1,48	1,06	0,48	0,01*	0,001*

*Примечание.* Единицы измерения для триглицеридов и холестерина — ммоль/л, для апо-белков — г/л.

претированы как атерогенные. Важным выводом данного раздела является зависимость атерогенных сдвигов от клинических признаков заболевания, т. е. чем глубже патологический процесс, тем более выражены изменения показателей липидного обмена. Характерной чертой именно ликвидаторов являются существенные изменения в составе апобелков липопротеидов, увеличение апобелка В, составляющего структуру наиболее атерогенных липопротеинов, и снижение отношения апоА/апоВ, которое рассматривается как самостоятельный и серьезный маркер риска развития атеросклероза сосудов. Существенным представляется и то, что нарушения липидного обмена носят однотипный характер как в группе с сердечно-сосудистой, так и с цереброваскулярной патологией.

### **3.1.2. Диагностика нарушений плазменного и тромбоцитарного гемостаза при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях у ликвидаторов**

Наряду с нарушением липидного обмена в атеросклеротическом поражении сосудов большую роль играют расстройства системы гемостаза, которые могут иметь и самостоятельное значение для развития сосудистой патологии как факторы, способствующие уменьшению кровотока вследствие увеличения вязкости крови и образования тромбов.

Так же как и параметры липидного обмена, показатели гемостаза не различались у пациентов с ИБС и ДЭ.

Не было выявлено изменений параметров плазменного гемостаза у ликвидаторов. Среди параметров противосвертывающей системы у ликвидаторов также не было отмечено достоверных изменений по сравнению с нормой. Однако 30% лик-

видаторов имели низкие значения антитромбина III, а 25% — низкие значения протеина С, важного компонента противосвертывающей системы, и более высокое содержание фибриногена, что в совокупности может стать условием повышенного тромбообразования и снижения тромборезистентности у каждого третьего с сосудистой патологией. Параметры тромбоцитарного гемостаза в среднем также резко не отличались от нормы. Анализ распределения значений показал, что более 50% имели те или иные нарушения агрегации тромбоцитов. Чаще всего регистрировалась повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, что указывает на наличие в кровотоке активных тромбоцитов, способных к тромбообразованию. У 43% пациентов отмечалась повышенная агрегация на низкие концентрации индукторов агрегации и более чем у 60% повышенная агрегация на коллаген, что косвенно указывает на повреждение сосудистого эндотелия.

Аналогично выявленным изменениям липидного обмена сдвиги в системе гемостаза были однотипны для всех пациентов с сосудистой патологией независимо от ее локализации.

### **3.1.3. Параметры окислительного стресса при патологии сосудов у ликвидаторов**

Активация процессов свободнорадикального окисления (СРО) у ликвидаторов приводит к повышенной окислительной деструкции макромолекул и клеточных структур, что усугубляет атерогенные и гемостазиологические сдвиги при сосудистой патологии. Кроме того, свободные радикалы непосредственно участвуют в регуляции сосудистого тонуса и повреждении сосудистого эндотелия.

В связи с этими данными в комплекс нашего исследования был включен раздел по оценке состояния окислительного стресса у ликвидаторов с различной сосудистой патологией. Материалом для исследования служили сыворотка крови, эритроциты, тромбоциты и лейкоциты периферической крови. В сыворотке крови определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКАП), базальный уровень и уровень после активации двухвалентным железом (Гаврилов В.Б. и др., 1987). Содержание ТБКАП определяли в тромбоцитах, выделенных из периферической крови на фиколл-верографиновом градиенте. В нейтрофилах и мононуклеарах периферической крови, выделенных на фиколл-верографиновом градиенте, определяли уровень генерации активных форм кислорода (АФК) — перекиси водорода и супероксиданион радикала (Pick A., Keisari Y., 1981). Содержание в эритроцитах восстановленного и окисленного глутатиона определяли методом Lee Kum-Tatt и Tan It-Koon (1974), активность каталазы — методом H. Aebi (1984) и супероксиддисмутазы методом R. Fried (1975).

У всех обследованных пациентов, независимо от вида сосудистой патологии, было выявлено повышенное содержание продуктов ПОЛ (ТБК-АП) в сыворотке крови и тромбоцитах, а также выраженный дефицит восстановленного глутатиона (табл. 3.2)

Группа существенно отличалась от группы здоровых лиц по уровню продукции активных форм кислорода (АФК) — супероксид-анион радикала и перекиси водорода — нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови. При этом группа ликвидаторов с ИБС отличалась более высоким уровнем генерации АФК лейкоцитами. Эти

результаты согласуются с данными наших исследований, полученных ранее, в которых показана достоверно большая активация лейкоцитов ликвидаторов, в большей мере мононуклеаров, по сравнению с пациентами контрольной группы, что в конечном счете обуславливает и большую степень окислительной деструкции белков и липидов клеточных структур. Это обстоятельство имеет очень большое значение в оценке степени развития атерогенных сдвигов. Общепризнанным сегодня считается, что только окисленные в результате реакций свободнорадикального окисления липопroteиды активно поглощаются макрофагами, в результате чего и формируется насыщенная холестерином бляшка. С этой точки зрения, несмотря на отсутствие различий в липидном обмене между ликвидаторами и пациентами контрольной группы, можно считать повышенным риск развития атеросклероза у ликвидаторов.

Таблица 3.2

**Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у ликвидаторов с ИБС и ДЭ ( $M \pm SD$ )**

Показатели, единицы измерения	Пределы нормальных значений	Ликвидаторы с ИБС	Ликвидаторы с ДЭ
ТБКАП спонтанный сыворотки, мкмоль/л	2,62–3,58	4,29 ± 0,12*	4,08 ± 0,13*
ТБКАП стимулированный сыворотки, мкмоль/л	0,58–2,40	2,61 ± 0,22	1,38 ± 0,12
ТБКАП нейтрофилы, нмоль/10 <sup>6</sup> клеток	0,10–0,14	0,41 ± 0,03*	0,2 ± 0,05*
ТБКАП мононуклеары, нмоль/10 <sup>6</sup> клеток	0,051–0,087	0,27 ± 0,02*	0,18 ± 0,08*
ТБКАП тромбоцитов, нмоль/мг белка	0,34–0,52	0,82 ± 0,05*	0,74 ± 0,03*
Супероксид н. базальный, нмоль/10 <sup>6</sup> в час	15,5–24,9	56,40 ± 5,42*	32,2 ± 1,9*
Супероксид м. базальный, нмоль/10 <sup>6</sup> в час	8,0–15,8	40,95 ± 5,32*	26,6 ± 1,4*
Перекись н., нмоль/10 <sup>6</sup> в час	24,6–39,8	61,58 ± 9,96*	26,7 ± 5,0
Перекись м., нмоль/10 <sup>6</sup> в час	14,9–21,7	73,85 ± 13,66*	35,7 ± 6,6*
Глутатион восстановленный, мкмоль/л	2,10–3,30	1,73 ± 0,07*	1,87 ± 0,09*
Глутатион окисленный, мкмоль/л	0,20–0,50	0,37 ± 0,03*	0,34 ± 0,06
Супероксиддисмутазы эритроцитов, ед./мг белка	4,10–6,80	4,80 ± 0,22	5,64 ± 0,18
Каталаза эритроцитов, ед./мл	5,2–10,5	5,64 ± 0,26	6,4 ± 0,3

*Примечания:* ТБК-АП — продукты ПОЛ, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, спонтанный и стимулированный уровни; супероксид н. и м. — генерация супероксиданион радикала нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови; перекись н. и м. — генерация перекиси водорода нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови; глутатион в. и о. — содержание восстановленного и окисленного глутатиона в эритроцитах; эр. — эритроциты. \* — достоверные различия по сравнению с нормой.

Достоверных различий по содержанию продуктов ПОЛ (ТБКАП) и по уровню продукции активных форм кислорода у пациентов с наличием диастолической дисфункции по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции не было выявлено. Их содержание было повышено у большинства пациентов обеих групп (от 60% до 80%) независимо от функционального состояния миокарда. Анализ состояния антиоксидантной системы показал, что содержание глутатиона и супероксиддисмутазы достоверно в подгруппах обеих групп не различалось. Уровень восстановленного глутатиона в обеих подгруппах ликвидаторов был ниже нормальных значений, недостоверно более выраженное снижение показателя отмечено в подгруппе с наличием диастолической дисфункции. В этой же подгруппе снижение показателя встречалось у большего количества пациентов (76,6% по сравнению с 58,3% без диастолической дисфункции). В нашем исследовании не было отмечено зависимости сдвигов процессов СРО от наличия хронической сердечной недостаточности.

Анализ данных в зависимости от стадии ДЭ показал различия только в уровне генерации АФК. У пациентов без ДЭ уровень генерации перекиси водорода мононуклеарами составил 19,8 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час, при ДЭ I — 28,6 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час, а при ДЭ II — 45,6 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час,  $P < 0,05$ . При этом именно в группе пациентов со ДЭ II определялись самые низкие значения восстановленного глутатиона — 1,6 мкмоль/л (в группе без ДЭ — 1,75,  $P < 0,05$ ) с возрастанием содержания его окисленной формы.

Таким образом, при оценке окислительного стресса не было выявлено существенных различий в уровне продукции свободнорадикальных продуктов у ликвидаторов с различными сосудистыми заболеваниями. Для всех ликвидаторов с патологией сосудов была характерна гиперпродукция АФК лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови, повышенное содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови и существенно сниженный уровень восстановленного глутатиона. При этом только генерация АФК зависела от выраженности патологического процесса и больший ее уровень был ассоциирован с большей степенью ДЭ и развитием диастолической дисфункции миокарда.

#### **3.1.4. Дисбаланс в иммунной системе и реакции воспаления в диагностике повреждения сосудов у ликвидаторов**

Известно, что состояние окислительного стресса сопряжено с нарушением продукции цитокинов, а патогенез сосудистой патологии включает различные изменения иммунной системы. Для установления роли этих процессов в развитии сосудистой патологии у ликвидаторов нами были проведены исследования клеточного и цитокинового звеньев иммунитета у ликвидаторов с ИБС и ДЭ. Параметры клеточного иммунитета исследовали на цитофлюориметре фирмы «Becton-Coulter» (США), а цитокины методом иммуноферментного анализа («Протеиновый контур»).

Иммунологические исследования показали, что для ликвидаторов с сосудистой патологией характерно формирование пограничного состояния нормы, при котором оказываются ограниченными возможности реагирования иммунной системы на биологическую агрессию. При этом наблюдается развитие сосудистых заболе-

ваний в большем проценте случаев, чем в группах людей, не имеющих в анамнезе радиационного фактора. Например, среди лиц этой категории распространенность гипертонической болезни составляет 76,8 случаев против 24,9 в группе сравнения на тысячу наблюдаемых.

Было показано, что воздействие ионизирующей радиации изменяет уровень синтеза и продукции провоспалительных цитокинов. Воздействие факторов ликвидации аварии усиливает продукцию TNF- $\alpha$  и IL-6, но наблюдается значительное снижение способности клеток вырабатывать IFN- $\alpha$  и  $-\gamma$  и IL-1 $\beta$ . На основании анализа продукции цитокинов можно говорить о наличии смешанного  $T_{x1}/T_{x2}$  ответа у пациентов обеих групп, причем нарушения выявлены в обоих типах реагирования (табл. 3.3).

У ликвидаторов с ИБС и ДЭ отмечено значительное повышение спонтанной продукции IL-1 $\beta$  мононуклеарами периферической крови и высокий уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови. Индуцированная продукция IL-1 $\beta$  была снижена в обеих группах, так у 44,2% ликвидаторов уровень индуцированной продукции IL-1 $\beta$  был резко снижен и находился в пределах 10–100 пг/мл. Повышенная спонтанная продукция этого цитокина в группе свидетельствует о наличии эндогенной активации мононуклеаров периферической крови. Такой механизм нарушения продукции цитокинов связан с длительной гиперпродукцией IL-1 $\beta$  клетками периферической крови, последующим нарушением аутокринной регуляции цитокина и рефрактерностью клеток-продуцентов к антигенному стимулу. Сывороточный уровень TNF- $\alpha$  в обеих группах существенно превышал нормальные значения. Индуцированная продукция TNF- $\alpha$  в обеих группах находилась в пределах нормальных значений. Подавление функции провоспалительных цитокинов, в частности IL-1, являющегося индуктором «цитокинового каскада», осуществляется с помощью антагониста рецептора IL-1 и IL-1 $\beta$  должно приближаться к 5. В группе ликвидаторов соотношение концентраций этих цитокинов в периферической крови не превышает 1. Это позволяет гово-

Таблица 3.3

**Показатели клеточного и цитокинового звеньев иммунитета у с ИБС и ДЭ ( $M \pm m$ )**

Параметры, единицы измерения	Пределы нормальных значений	с ИБС	с ДЭ
Лимфоциты, абс. число	4–9 $\times 10^3$	2441 $\pm$ 242	2079 $\pm$ 114
CD3+, абс. число, мм <sup>3</sup>	950–1800	1591 $\pm$ 164	1470 $\pm$ 88
CD4+ абс. число, мм <sup>3</sup>	570–1100	1025 $\pm$ 119	878 $\pm$ 54
CD16+ , абс. число, мм <sup>3</sup>	180–420	293 $\pm$ 36	273 $\pm$ 35
CD25, абс. число, мм <sup>3</sup>	60–245	119 $\pm$ 21	47 $\pm$ 7*
CD95, абс. число, мм <sup>3</sup>	24–375	350 $\pm$ 100	130 $\pm$ 18
IL-1 $\beta$ сыв., пг/мл	0–50	223 $\pm$ 88	93 $\pm$ 20
IL-6 спонтанная, пг/мл	0–50	204 $\pm$ 44	217 $\pm$ 26
TNF- $\alpha$ сыв., пг/мл	0–50	87 $\pm$ 22	120 $\pm$ 33
TNF- $\alpha$ индуц., пг/мл	500–1500	849 $\pm$ 107	362 $\pm$ 59*
IFN- $\gamma$ сыв., пг/мл	0–50	70 $\pm$ 16	324 $\pm$ 119
IFN- $\gamma$ спонт., пг/мл	0–50	60 $\pm$ 13	140 $\pm$ 37

речь о том, что повреждающее действие провоспалительных цитокинов не нивелируется описанными физиологическими механизмами.

При сравнении показателей клеточного иммунитета в группе ликвидаторов с ИБС у пациентов с диастолической дисфункцией миокарда было выявлено достоверно большее количество В-лимфоцитов (CD20) в периферической крови по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции. Можно было бы предположить, что у ликвидаторов с диастолической дисфункцией миокарда причиной этих изменений является увеличение частоты сопутствующих заболеваний, при которых в случае хронизации доминирует  $T_{H2}$  тип ответа, т. е. гуморальный. Однако анализ сопутствующей патологии не выявил различий в частоте аутоиммунного тиреоидита, хронической патологии бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта в подгруппах.

В группе ликвидаторов с ИБС независимо от наличия дисфункции миокарда были повышены спонтанная продукция и содержание в сыворотке IL-1, а индуцированная продукция этого цитокина была снижена. При сравнении пациентов с диастолической дисфункцией (ДД) и без диастолической дисфункции миокарда было отмечено менее выраженное повышение спонтанной продукции и содержания в сыворотке IL-1 у пациентов с ДД в группе ликвидаторов, однако различия не были достоверными.

Содержание IL-6 в сыворотке было повышено только у пациентов с диастолической дисфункцией. Независимо от наличия дисфункции миокарда была увеличена спонтанная продукция IL-6 и снижена его индуцированная продукция, однако у пациентов с дисфункцией миокарда эти изменения выражены в большей степени. Достоверных различий между пациентами с наличием и отсутствием дисфункции миокарда, а также между пациентами обеих групп с ДД выявлено не было. Содержание TNF- $\alpha$  в сыворотке было повышено в обеих группах, однако у пациентов с наличием ДД это повышение было достоверно менее выраженным. Спонтанная продукция TNF- $\alpha$  была существенно повышена независимо от наличия дисфункции миокарда. Особенностью группы является достоверно большее повышение спонтанной продукции этого цитокина у пациентов с диастолической дисфункцией миокарда ( $321 \pm 56$  пг/мл) по сравнению с больными, имеющими нарушения диастолической функции в контрольной группе ( $134 \pm 43$  пг/мл),  $P < 0,01$ . Индуцированная продукция TNF- $\alpha$  была нормальной в обеих группах независимо от наличия диастолической дисфункции миокарда.

В дальнейшем анализ проводился в группе ликвидаторов в зависимости от наличия и выраженности дисциркуляторной энцефалопатии.

При сравнении групп по мере нарастания ДЭ (0 группа — НПНМК (начальные проявления нарушений мозгового кровообращения), 1-я группа — ДЭ I, 2-я группа — ДЭ II) отмечалось снижение абсолютного количества CD4+лимфоцитов, выраженное при сопоставлении значений 0 и 1-й групп ( $P < 0,05$ ) (1096 против 860), тенденция к понижению количества CD8 клеток. Отмечалось снижение относительного и абсолютного количества CD95 клеток, особенно значимое при сравнении 0 и 2-й группы ( $P < 0,05$ ).

Изменения в цитокиновом звене иммунитета были менее выражены. По сравнению с 0-й группой в 1-й группе отмечается тенденция к снижению спонтанной про-



дукции TNF- $\alpha$ , в 1-й и 2-й группе — индуцированной продукции IL-1 $\beta$ , во 2-й группе — к повышению спонтанной продукции IL-6. Отличий в продукции цитокинов между 1-й и 2-й группами не было выявлено.

Таким образом, наибольшая степень выраженности признаков ДЭ (2-я группа) сопровождалась следующими изменениями в иммунной системе: уменьшением количества лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу — антиген CD95; снижением индуцированной продукции IL-1 $\beta$  и спонтанной TNF- $\alpha$ , которое сочеталось с увеличением уровня спонтанной продукции IL-6.

IL-6 — мультифункциональный цитокин — регулирует преимущественно гуморальную составляющую иммунного ответа, острофазный воспалительный ответ и гемопоэз. Синтез острофазовых белков гепатоцитами регулируется всей группой провоспалительных цитокинов, но IL-6 отводится особая роль гепатоцитактивирующего фактора, так как этот цитокин индуцирует синтез фибриногена, С-реактивного белка, альфа-1-кислого гликопротеина и др.

Наряду с целым рядом общеизвестных факторов риска развития ИБС и ДЭ: гиперлипидемией, гипертонией, избыточной массой тела, курением доказывается независимая роль в формировании коронарного риска такого биохимического маркера воспаления, как высокий уровень С-реактивного белка.

Оказалось, что 6% ликвидаторов с сосудистой патологией имели уровень С-реактивного белка выше 14 мг/л, что свидетельствовало о наличии выраженных воспалительных процессов на момент обследования. 32% обследованных лиц имели уровень С-реактивного белка выше 2,5 мг/л. По литературным данным, такой уровень этого острофазового белка свидетельствует о риске осложнений сосудистой патологии.

Клинически выраженные стадии ДЭ по сравнению с НПНМК характеризуются более высокими значениями С-реактивного белка, превышающими дискриминантный уровень 2,5 мг/л, что свидетельствует о важной роли воспаления стенки сосудов в патогенезе сосудистых расстройств при цереброваскулярной патологии у ликвидаторов.

У ликвидаторов с ИБС не было выявлено различий в уровне С-реактивного белка в зависимости от клинических проявлений заболевания. Однако анализ уровня С-реактивного белка в зависимости от наличия атеросклеротических бляшек, морфологического признака ИБС показал достоверные различия (табл. 3.4).

Наличие атеросклеротических бляшек сопровождается значимым возрастанием в сыворотке крови С-реактивного белка, явного признака воспаления в стенке сосуда.

Результаты иммунологического исследования убедительно указывают на важную роль воспаления в повреждении сосудов при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях у ликвидаторов.

Таблица 3.4

**Средние значения С-реактивного белка у ликвидаторов с отсутствием и наличием атеросклеротических бляшек**

Показатели (средние значения), единицы измерения	При отсутствии бляшек	При наличии бляшек
С-реактивный белок, мг/л	2,69 $\pm$ 0,31	7,97 $\pm$ 0,43*

Примечание. \* $P < 0,05$ .

### **3.1.5. Лабораторная оценка нейроэндокринной дисфункции у ликвидаторов с сосудистой патологией**

Нашей целью было определить связь уровня андрогенов и надпочечниковых стероидных гормонов, участвующих в биосинтезе тестостерона, у ликвидаторов с цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологией. Были исследованы: тестостерон общий, лютеинизирующий гормон (ЛГ),  $\beta$ -глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG),  $5\alpha$ -дигидротестостерон ( $5\alpha$ -ДГТ) и дегидроэпиандростерон-сульфат (DHEAS) в сыворотке крови ликвидаторов с сосудистой патологией. Все исследования проводились методом высокочувствительного иммунохимического анализа на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Immulite 2000».

При оценке гормональных показателей было отмечено, что у пациентов с установленным диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия по сравнению с рабочей нормой (в качестве нормы показателя приняты референтные значения для использованных диагностических тест-систем) показаны достоверно низкие концентрации общего тестостерона, высокие концентрации SHBG, DHEAS и как следствие низкий индекс свободных андрогенов — FAI.

Установлено достоверное повышение концентрации SHBG у ликвидаторов с сосудистой патологией ( $P < 0,001$ ), что свидетельствует о понижении концентрации биологически активного тестостерона. Таким образом, выявлено, что частичный андрогенный дефицит у ликвидаторов опосредован повышенным связыванием половых гормонов-андрогенов с  $\beta$ -глобулином.

Было проведено сравнение результатов гормональных исследований у пациентов в зависимости от степени дисциркуляторной энцефалопатии и наличия атеросклеротических бляшек.

При сравнении результатов гормональных исследований у пациентов с ДЭ I и II стадии ( $n = 38$ ) не было обнаружено статистически достоверной связи величин показателей гормонального статуса с тяжестью клинических проявлений болезни. У пациентов без атеросклеротических бляшек концентрация тестостерона равна  $13,44$  нмоль/л, соответствует физиологической норме и достоверно выше, чем у пациентов с наличием бляшек кровеносных сосудов ( $n = 18$ ) ( $P < 0,02$ ).

В результате проведенного нами исследования показано, что у ликвидаторов с сосудистой патологией уровень андрогенов значительно ниже, чем в здоровой популяции. Эти данные подкрепляют появившуюся в последнее время гипотезу, что андрогены у мужчин репродуктивного возраста не являются патогенетическим фактором для формирования патологии сосудистой системы.

### **3.1.6. Возможности лабораторной диагностики повреждения эндотелия сосудов у ликвидаторов**

Основной причиной возникновения и развития сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии является снижение локального кровотока, уменьшение кровоснабжения сердца или мозга с последующим функциональным или органическим поражением органа. Процесс тромбообразования, который является ведущим фактором уменьшения просвета сосуда, тесно связан с повреждением внутренней

оболочки сосуда. Нарушение целостности эндотелия, который в норме выполняет важные гомеостатические функции, может стать отправной точкой в цепи патофизиологических реакций, приводящих к окклюзии мелких сосудов, что наблюдается у ликвидаторов.

У ликвидаторов с сосудистой патологией развивается целый комплекс патохимических сдвигов, свидетельствующих о ключевой роли повреждения эндотелия как важного патогенетического фактора этой патологии у ликвидаторов.

Свободные радикалы кислорода и некоторые цитокины, гиперпродукция которых постоянно определяется у ликвидаторов с сосудистой патологией, обладают способностью напрямую взаимодействовать с клетками эндотелия, повреждая его и изменяя тонус сосудов. Воспаление, признаком которого являются повышенные уровни С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов у ликвидаторов, также является мощным фактором повреждения эндотелия. Нарушение обмена апо-белков липопротеинов, характерное для ликвидаторов, проявляет свои атерогенные свойства также посредством влияния на эндотелий сосудов.

Мощным фактором поражения эндотелия является нарушение обмена гомоцистеина (ГЦ), которое было отмечено нами у 24% ликвидаторов.

В клинических исследованиях были выявлены следующие проатерогенные эффекты повышенного уровня гомоцистеина (Хубутия М.Ш., Шевченко О.П., 2004): развитие дисфункции эндотелия; повышение уровня циркулирующих молекул адгезии; влияние на процесс тромбообразования; усиление синтеза холестерина в клетках печени; усиление перекисного окисления липидов.

В условиях гипергомоцистеинемии наиболее признанной является гипотеза окислительного повреждения сосудов. При высоких уровнях ГЦ нарушается сосудорасширяющая функция эндотелия. Природа окислительного стресса при гипергомоцистеинемии — это аутоокислительные реакции, приводящие к образованию окисленных форм оксида азота (NO) — пероксинитритов, не обладающих вазодилатирующими свойствами. Пероксинитриты способствуют окислению апоВ-100 в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП). ГЦ также нарушает нормальную продукцию NO эндотелиальными клетками.

У обследованных нами ликвидаторов (140 человек) с сердечно-сосудистой (ГБ и ИБС) и цереброваскулярной патологией (ХНМК) концентрация ГЦ в плазме крови составляла ( $15,5 \pm 0,98$ ) мкмоль/л, медиана (Me) — 13,35 мкмоль/л, что превышало установленную дискриминационную норму для данного показателя.

Нельзя исключать, что к повышению уровня ГЦ у мужчин-ликвидаторов приводит курение, поскольку никотин снижает содержание в крови пиридоксальфосфата (витамина В<sub>6</sub>). Поскольку гипергомоцистеинемия поддается коррекции с помощью приема фолиевой кислоты и витаминов группы В, своевременное выявление повышенного содержания ГЦ в плазме крови ликвидаторов может способствовать снижению риска осложнений от сосудистых заболеваний.

Значимым маркером дисфункции эндотелия является эндотелин-1 (ЭТ-1), синтез которого регулируется рядом факторов, которые имеют большое значение в функционировании сердечно-сосудистой системы. Например, такие факторы, как пульсовое растяжение стенки сосуда, ее повреждение и рН, усиливают выработку ЭТ-1. Физическая нагрузка и гипоксия повышают его миокардиальную экспрес-

сию. Окисленные ЛПОНП, глюкоза, инсулин и тромбин стимулируют синтез ЭТ-1. Также синтез ЭТ-1 стимулируют такие вазоконстрикторы, как ангиотензин-2, катехоламины, факторы роста и цитокины. Оксид азота, простаглицлин, эстрогены и предсердный натрийуретический пептид ингибируют синтез ЭТ-1.

В настоящее время ЭТ-1 рассматривается как маркер ИБС, острого инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения сосудов, АГ, преэклампсии и эклампсии, почечной сосудистой патологии, ишемических повреждений мозга, неинфекционных легочных заболеваний, сахарного диабета (Романовская Г.А. и др., 2005). ЭТ-1 играет важную роль в патологических процессах, возникающих после острой ишемии и реперфузии миокарда. У пациентов с развившимся инфарктом миокарда уровень циркулирующего в крови ЭТ-1 возрастает с течением времени после начала инфаркта, что имеет плохое прогностическое значение.

В одном из исследований проводилось определение взаимосвязей между уровнем ЭТ-1, изменениями липидного обмена и маркерами «окислительного стресса», которые в комплексе могут характеризовать функциональное состояние эндотелия. Проведенные исследования больных стенокардией напряжения разного функционального класса позволили выявить прямую корреляцию между уровнем ЭТ-1, общим холестерином, триглицеридами, ЛПНП и показателями перекисного окисления липидов (ПОЛ). Обратная корреляция установлена с ЛПВП (Суворов А.В., Горева В.В., 2002).

Особенно важен тот факт, что экспрессия гена ЭТ-1 и его синтез стимулируются повышенным содержанием липопротеинов низкой плотности. Повышенные концентрации ЭТ-1 обнаружены в атеросклеротических бляшках сосудов человека, что говорит о том, что ЭТ-1 может играть важную роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца (Volta S. et al., 1999).

Результаты обследования ликвидаторов показали, что в группе пациентов с ГБ и ИБС содержание ЭТ-1 составило ( $5,46 \pm 0,37$ ) пмоль/л, а в группе с ХНМК — ( $5,61 \pm 1,63$ ) пмоль/л, что было достоверно выше значений в группе здоровых лиц — ( $1,62 \pm 0,75$ ) пмоль/л,  $P < 0,05$ .

Было показано, что при нарушении эндотелийзависимой вазодилатации, по данным проведения УЗИ плечевой артерии (проба с реактивной гиперемией), уровень ЭТ-1 в сыворотке крови коррелирует со степенью поражения сосудов и тяжестью клинической симптоматики, а выраженная митогенная активность ЭТ-1 в отношении клеток эндотелия и гладкомышечных клеток подтверждается выявлением высоких концентраций молекул клеточной адгезии у 23–27% ликвидаторов с сосудистой патологией.

Фактор Виллебранда является наиболее известным маркером повреждения сосудов. Он относится к числу молекул секретируемых эндотелием и опосредует начальный этап адгезии тромбоцитов. Существенное повышение фактора Виллебранда в сыворотке крови определяется при заболеваниях, сопровождающихся острым и хроническим повреждением эндотелия (например, сахарный диабет, атеросклероз). Увеличение его содержания свидетельствует о дисфункции эндотелия.

По нашим данным, только у 23,5% ликвидаторов с сосудистой патологией была повышена активность фактора Виллебранда. Следует учесть, что в эту группу были включены пациенты с начальными проявлениями нарушений мозгового кровообращения.

Поэтому этот результат может рассматриваться как указание на высокий риск повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях с более выраженными клиническими признаками заболевания. На это указывает высокая активность фактора Виллебранда у одного пациента из этой группы — 476,0% (норма 60–180%) с гемодинамически значимыми нарушениями мозгового кровотока. Кроме того, корреляционный анализ показал достоверную положительную связь активности фактора Виллебранда с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ( $r = 0,67$ ), с содержанием продуктов ПОЛ в сыворотке крови ( $r = 0,47$ ), продукцией АФК нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови ( $r = 0,49$  и  $r = 0,37$  соответственно), а также с коэффициентом атерогенности ( $r = 0,32$ ). Эти данные подтверждают предположение, что возрастание атерогенных сдвигов, увеличение функциональной активности тромбоцитов и гиперпродукция АФК лейкоцитами периферической крови у ликвидаторов с сосудистой патологией служат реальными причинами повреждения эндотелия сосудов, которое, в свою очередь, формирует морфологическую основу уменьшения коронарного и церебрального кровотока и в конечном итоге приводит к развитию сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Об этом же свидетельствуют выявленные корреляционные связи изученных метаболических параметров с уровнем депрессии, нарушением мышления и когнитивных функций, ухудшением зрительной памяти, снижением мозговых функций. Так, например, достоверная обратная пропорциональная зависимость была выявлена между уровнем ЛПВП, апобелкаВ, общего холестерина, продуктов ПОЛ и коэффициента атерогенности с уровнем депрессии, нарушением мышления, функциональной активности мозга. То есть усугубление атерогенных сдвигов и активация процессов СРО приводят к развитию депрессивных состояний, ухудшению когнитивных функций, памяти, снижению электрической активности головного мозга.

Эти данные подтверждают участие изученных механизмов в развитии сосудистой патологии и позволяют разрабатывать патогенетические способы профилактики и медикаментозной коррекции сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Представляется очевидным, что диагностика, лечение и профилактика сосудистой патологии у должны проводиться с учетом выявленных механизмов ее развития. Проведенное нами исследование позволило расшифровать далеко не все механизмы развития патологического процесса в сосудах у ликвидаторов. Тем не менее уже сегодня мы имеем достаточно информации для того, чтобы сформулировать общие принципы лабораторной диагностики сосудистых заболеваний у ликвидаторов, на основе которой становится возможным проведение патогенетически обоснованных лечебных и профилактических мероприятий.

Прежде всего следует учитывать общность патогенеза сосудистых заболеваний у ликвидаторов как при сердечно-сосудистой, так и при цереброваскулярной патологии, что подтверждают результаты наших исследований. Об этом же свидетельствует и большой процент ликвидаторов, у которых одновременно диагностируются ИБС и ДЭ. Все это дает основание в дальнейшем говорить о механизмах и профилактике сосудистых заболеваний без указания системной принадлежности.

Важным этапом, предшествующим проведению мероприятий по лечению и профилактике сосудистых заболеваний, должен стать анализ патогенетического варианта вида сосудистой патологии у каждого конкретного пациента. Как демонстри-

руют результаты нашей работы, только примерно у 60% ликвидаторов формируются выраженные атерогенные сдвиги и состояние окислительного стресса, у 43% — нарушения в системе гемостаза, только 25% — имеют гипергомоцистеинемию и признаки повреждения эндотелия. В связи с этим выбор профилактического комплекса должен быть основан как на общих представлениях о механизмах развития сосудистой патологии у ликвидаторов, так и на индивидуальном анализе клинических и патофизиологических признаков патологии сосудов, психофизиологического состояния пациента, лабораторных маркерах, свидетельствующих о том или ином преобладающем варианте метаболических сдвигов.

Второе важное положение, вытекающее из результатов работы, заключается в комплексном участии всех выявленных молекулярных механизмов в развитии патологического процесса в сосудистом русле, основой которого является повреждение сосудистого эндотелия. Свободные радикалы кислорода модифицируют химическую структуру липопротеинов, которые увеличивают свои атерогенные свойства в окисленном виде и приобретают способность влиять на функцию эндотелия. Химически модифицированные липопротеины (окисленные, гликозилированные и др.) способны инициировать аутоиммунный ответ. Это сопровождается формированием ЛПНП-содержащих аутоиммунных комплексов, которые, в свою очередь, активируют макрофаги и повреждают эндотелиальные клетки. Цитокины индуцируют адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, способствуют синтезу и секреции эндотелием соединений, обладающих прокоагулянтными свойствами, а также факторов роста, способствующих пролиферации гладкомышечных клеток. Кроме того, одним из эффектов ФНО- $\alpha$  является активация тромбоцитов в сосудах. Взаимное повреждающее действие свободных радикалов, цитокинов и апоВ-содержащих липопротеидов приводит к возрастанию адгезивных свойств тромбоцитов, прилипание которых к сосудистой стенке запускает процесс образования тромба, который может идти неограниченно при снижении антитромботического потенциала эндотелия, вследствие его повреждения теми или иными факторами.

В результате наших многолетних исследований можно с уверенностью утверждать, что в алгоритмы лабораторной диагностики при сосудистой патологии у ликвидаторов необходимо включать:

- исследование параметров обмена липопротеинов с обязательным определением соотношения апоА/апоВ;
- оценку системы гемостаза как плазменного, так и тромбоцитарного;
- определение параметров, характеризующих выраженность окислительного стресса;
- выявление маркеров воспалительной реакции — определение высокочувствительного С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов;
- оценку дисфункции или повреждения эндотелия.

Основными направлениями программы профилактики заболеваний сосудов у ликвидаторов, видимо, должны стать терапевтические мероприятия предупреждающие появление дислипидемий, ограничивающие процессы свободнорадикального окисления, подавляющие реакции воспаления, в том числе избыточный синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, снижающие функциональную активность тромбоцитов, поддерживающие структурную целостность и функциональную активность сосудистого эндотелия.



Важным условием успешности такого рода мероприятий является использование адекватным методов лабораторной диагностики, позволяющих определять для каждого конкретного пациента необходимый патогенетически обоснованный план лечебных и профилактических мероприятий.

### **3.1.7. Роль лабораторной диагностики в оценке эффективности патогенетической терапии хронической сосудисто-мозговой недостаточности у ликвидаторов**

Современная концепция о гетерогенности ишемических повреждений мозга обуславливает необходимость уточнения патогенетического варианта сосудисто-мозговой недостаточности в каждом конкретном случае, так как только при таком подходе к диагностике возможно назначение эффективной терапии, направленной на лечение и профилактику прогрессирования заболевания. Кроме того, подбор терапии с учетом воздействия на превалирующие факторы прогрессирования ХНМК позволяет ограничиться минимальным набором лекарственных средств и избежать полипрагмазии.

В ходе выполнения работы нами были определены наиболее важные клинические, инструментальные и лабораторные показатели, позволяющий определить особенности патогенеза в каждом отдельном случае и индивидуально подобрать минимальный набор лекарственных средств, необходимый для эффективного лечения и профилактики заболевания.

При гипертонической энцефалопатии основное внимание должно быть направлено на нормализацию уровня АД. При атеросклеротической энцефалопатии на первое место выступает коррекция метаболических нарушений (липидный обмен, сахар крови, режим питания и физических нагрузок). В случаях венозной дисциркуляции в комплексную терапию включаются венотоники и препараты, снижающие внутричерепное давление. При всех патогенетических вариантах сосудистой энцефалопатии может наблюдаться дисфункция эндотелия и нарушения микроциркуляции, что требует включения в схему лечения антиагрегантов, антиоксидантов и ангиопротекторов. Определяющее значение для течения заболевания, социальной и профессиональной дезадаптации имеет психопатологический дефект, что требует подбора терапии в зависимости от его варианта.

Как правило, у каждого пациента выявляется целый комплекс нарушений, требующих коррекции. В то же время одномоментное назначение нескольких препаратов может изменять действие каждого из них и усиливать побочные эффекты. Поэтому предпочтение отдается препаратам, имеющим несколько механизмов действия или курсовому лечению с поэтапным назначением 1–2 лекарственных средств, последовательно влияющих на разные стороны патогенеза. Особую роль приобретают препараты, оказывающие сочетанное действие на кровоснабжение и метаболизм мозга, а также на центральную гемодинамику и реологические свойства крови.

Использование комплексного метода диагностики ДЭ позволило нам выявить особенности патогенеза у 100% обследованных ликвидаторов, что явилось основанием для подбора индивидуальных схем лечения с минимальным количеством применяемых лекарственных средств. При этом клиническая эффективность терапии



составила 87%. В целом по группе отмечено значимое улучшение когнитивных функций, снижение тревожности и депрессии, улучшение показателей когнитивных потенциалов Р300, уменьшение выраженности патологических тета-бета волн в ЭЭГ, увеличение церебрального кровотока и улучшение цереброваскулярной реактивности, что отражало адекватность предложенной патогенетической терапии.

Алгоритм комплексной диагностики и контроля за лечением позволил нам не только подтвердить хорошо известные механизмы действия используемых при лечении ДЭ препаратов, но и выявить новые положительные и побочные эффекты.

Применение нами антиагреганта курантила (в сочетании с милдронатом или триовитом) при лечении пациентов с атеросклеротической энцефалопатией и выраженным повышением агрегации тромбоцитов показало что значительное улучшение клинической картины, отмеченное в 100% случаев, сопровождалось не только антиагрегантным эффектом, но и снижением уровня фибриногена, снижением коэффициента атерогенности и повышением уровня восстановленного глутатиона. Достоверно значимое влияние курантила на эти показатели подтверждено результатами дисперсионного анализа (рис. 3.1–3.3).

Назначение пациентам с выраженными аффективными расстройствами антидепрессанта стимулотона (в сочетании с триовитом или милдронатом) определило значимое улучшение когнитивных функций и снижение тревожно-депрессивных расстройств в 71% случаев. Следует отметить, что часть положительных психотропных эффектов была связана именно с действием стимулотона. В первую очередь это касалось улучшения памяти и снижения депрессии. В то же время улучшение параметров когнитивных потенциалов Р300, некоторых параметром биоэлектрической активности головного мозга, снижение личностной тревожности отмечены при всех назначенных комбинациях препаратов в равной степени. Таким образом, не только психотропные препараты, но и лечение, направленное на улучшение микроциркуляции, привело к значительному улучшению когнитивных функций и психического

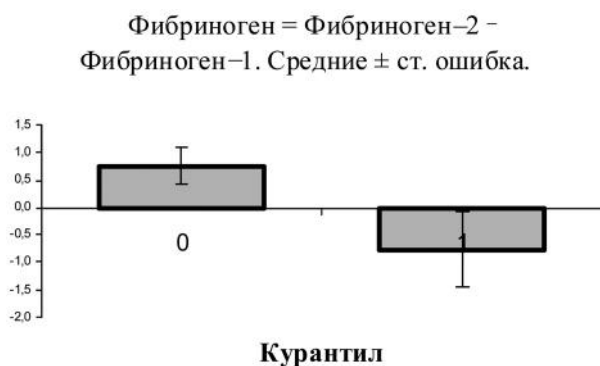
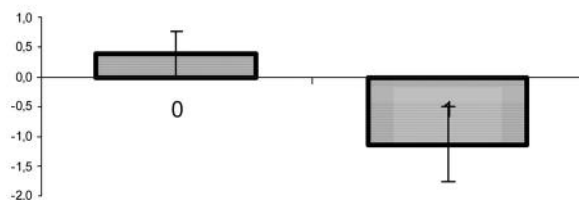


Рис. 3.1. Динамика уровня фибриногена в зависимости от терапии:

0 — повышение уровня фибриногена при отсутствии курантила в схеме лечения (терапия стимулотона в сочетании с триовитом или милдронатом); 1 — снижение уровня фибриногена при наличии курантила в схеме лечения (курантил в сочетании с триовитом или милдронатом)

Катер. = Катер.-2 -К атер.-1.  
Средние ± с т. ошибка.

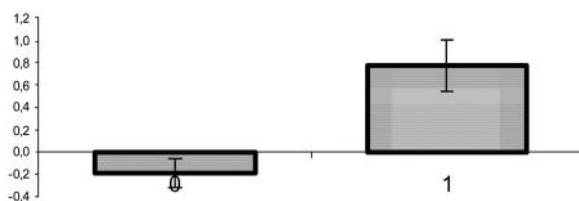


### Курантил

Рис. 3.2. Динамика коэффициента атерогенности в зависимости от терапии:

0 — повышение коэффициента атерогенности при отсутствии курантила в схеме лечения (терапия стимулотон в сочетании с триовитом или милдронатом); 1 — снижение коэффициента атерогенности при наличии курантила в схеме лечения (курантил в сочетании с триовитом или милдронатом)

Глутатион в = Глутатион в-2 -  
Глутатион в-1. Средние ± ст. ошибка.



### Курантил

Рис. 3.3. Динамика уровня восстановленного глутатиона в зависимости от терапии:

0 — снижение уровня восстановленного глутатиона при отсутствии курантила в схеме лечения (терапия стимулотон в сочетании с триовитом или милдронатом); 1 — повышение уровня восстановленного глутатиона при наличии курантила в схеме лечения (курантил в сочетании с триовитом или милдронатом)

статуса. В то же время обращала на себя внимание значимая активация перекисного окисления липидов, которая была отмечена в 100% случаев назначения стимулотона (рис. 3.4). Эти данные, не опровергая выраженного положительного влияния стимулотона, требуют дальнейшего наблюдения за пациентами и свидетельствуют о необходимости подбора адекватной антиоксидантной терапии у пациентов, принимающих стимулотон.

ТБК-АП сп = ТБК-АП сп-2 -  
ТБК-АП сп-1. Средние ± ст.  
ошибка.

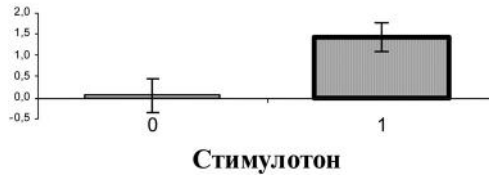


Рис. 3.4. Сравнительная оценка динамики перекисного окисления липидов в зависимости от терапии:

0 — отсутствие стимулотона в схеме лечения (курантил в сочетании с триовитом или милдронатом);  
1 — наличие стимулотона в схеме лечения (стимулотон в сочетании с триовитом или милдронатом)

ОАО = ОАО-2 - ОАО-1.  
Средние ± ст. ошибка.

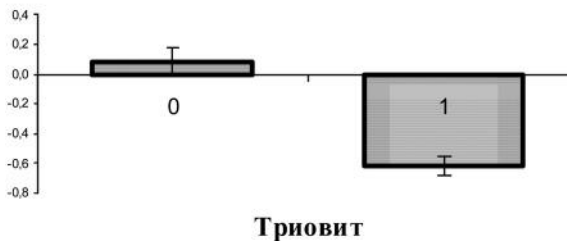


Рис. 3.5. Изменения уровня общей антиоксидантной активности плазмы в зависимости от терапии:

0 — повышение уровня антиоксидантной активности плазмы при отсутствии триовита в схеме лечения (стимулотон + милдронат и курантил + милдронат); 1 — снижение уровня антиоксидантной активности плазмы при наличии триовита в схеме лечения (триовит + стимулотон и триовит+курантил)

Оценка клинической эффективности триовита по предложенному алгоритму обследования не подтвердила его антиоксидантное действие, а, напротив, выявила наличие у этого препарата неизвестного и обычно неконтролируемого побочного эффекта в виде выраженного снижения уровня общей антиоксидантной активности плазмы, которое было отмечено у всех пациентов, принимавших триовит (рис. 3.5), и повышения уровня аповВ (рис. 3.6), что отражает нарастание окислительного стресса и атерогенных сдвигов. Это послужило основанием для отказа от использования данного препарата при лечении ДЭ. В литературе приводятся сведения о высокой антиоксидантной активности многих препаратов (мексидол, эспа- липон, кавинтон и др.), что требует дальнейшего изучения.

$$\text{apoB} = \text{apoB-2} - \text{apoB-1}.$$

Средние  $\pm$  ст. ошибка.

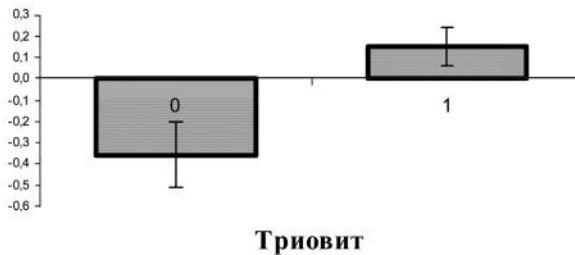


Рис. 3.6. Изменения уровня apoB в зависимости от терапии:

0 — снижение уровня ApoB при отсутствии триовита в схеме лечения ( стимулотон + милдронат и курантил + милдронат); 1 — повышение уровня apoB при наличии триовита в схеме лечения (триовит + стимулотон и триовит + курантил)

Не было получено ожидаемого от применения милдроната гиполипидемического и антигипоксантного эффекта, что определяет необходимость дальнейших исследований для подбора эффективных препаратов, нормализующих обменные процессы. В целом можно говорить о высокой эффективности лечения ДЭ, основанного на подборе патогенетической терапии, однако оценка механизма воздействия большинства используемых при лечении ДЭ препаратов требует дальнейшего изучения.

Результаты данного раздела работы свидетельствуют о целесообразности использования методов лабораторной диагностики с целью оценки эффективности проводимой терапии, особенно при сочетании нескольких препаратов с различными механизмами действия, а также об актуальности проведения научных исследований в данном направлении.

## Литература

Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии.* — 1987. — Т. 33, № 1. — С. 118–122.

Климов А.Н., Никольцева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб., 1995. — 498 с.

Романовская Г.А., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Аветян Н.Г., Мартынов А.И. Перспективы медикаментозного лечения // *Неврология, Психиатрия, Педиатрия.* — 2005 — № 9 (104). — С. 10.

Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. — М.: Реафарм, 2004. — 271с.

Aebi H. Catalase in vitro // *Methods. Enzymol.* — 1984. — Vol. 2, 9. — P. 673–684.

Lee Kum-Tatt, Tan It-Koon. A new colorimetric method for the determination of glutathione in erythrocytes // *Clinica Chimica Acta.* — 1974. — Vol. 53, 2. — P. 153–161.

Pick A., Keisari Y. Superoxide anion and hydrogen peroxide production by chemically elicited peritoneal macrophages // *Cellular. Immunol.* — 1981. — Vol. 59. — P. 301–308.

Volta S.D. et al. // *Cardiology.* — 1999. — McGraw-Hill. — P. 324–326.

### 3.2. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ АДАПТАЦИОННО-РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ

Авария на 4-м энергоблоке Чернобыльской АЭС в 1986 г. обусловила необходимость внедрения в практическую медицину новых направлений лабораторной диагностики для оценки факторов риска развития общесоматической патологии после экстремальных экологических воздействий. В решении данной проблемы важное место занимают исследования на системном уровне, связанные в первую очередь с изучением гормонально-метаболических показателей ведущей адаптационно-регуляторной системы организма — эндокринной. Известно, что нарушение взаимодействия между центральными и периферическими осями гормональной регуляции может стать причиной формирования болезни (Коваленко А.Н., 1997; Иванов В.К. и др., 1999; Марова Е.И., 1999; Руднев М.И., 1999).

На сегодняшний момент медицинское обеспечение участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС остается одной из общегосударственных задач (Никифоров А.М., 1996; Цыб А.Ф., 1998; Лушников Е.Ф. и др., 1999). Общая численность ликвидаторов в России составляет более 300 тыс. человек. По данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра (РГМДР), у ликвидаторов зарегистрировано эпидемиологически значимое увеличение таких классов заболеваний, как болезни системы кровообращения, органов пищеварения, эндокринной системы, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (Шантырь И.И. и др., 2000, 2008). Среди эндокринных заболеваний преобладают болезни щитовидной железы (Дедов И.И., 1993). В отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС возможно увеличение риска развития деструктивных аутоиммунных процессов (Естинбеева М.Ж., 1994) и солидных неоплазий (Иванов В.К. и др., 1999).

Опыт специалистов ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, далее ВЦЭРМ (более 15 тыс. обследованных в стационарных условиях в 1992–1999 гг.) показал, что структура заболеваний у ликвидаторов за последние годы изменилась. У ликвидаторов преобладает полиорганная патология. При этом нерешенными остаются вопросы дифференциальной лабораторной диагностики многих из них, поскольку не учитываются особенности формирования патологии у ликвидаторов в период, когда клинические проявления болезни минимальны, нет общепринятой схемы обследования таких пациентов, не сформированы алгоритмы клиничко-лабораторного исследования с учетом информативности тестов. В качестве критериев оценки изменений метаболических показателей при сочетанных заболеваниях были использованы общепринятые унифицированные биохимические методы. Однако этот подход не всегда позволял выявлять нарушения отдельных звеньев адаптационно-регуляторных систем организма.

В настоящее время мало изученными оказались изменения параметров нейроэндокринной системы, которые могли стать основой для формирования соматической патологии у ликвидаторов; не определялись некоторые физиологически активные вещества (остеокальцин, диоксипиридинолин, паратгормон, опухолеассоциированные антигены), являющиеся специфическими маркерами изменения метаболизма и регуляции организма.

Следовательно, проблема лабораторной верификации соматической патологии у ликвидаторов в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС актуальна для клинической практики.

Успехи клинической лабораторной аналитики, основанные на последних достижениях молекулярной биологии, генной инженерии и биотехнологии, расширили методологические возможности по количественному определению гормонально-метаболических показателей в биологических жидкостях организма. К числу современных лабораторных методов относится иммунохимический анализ, в котором сочетаются высокая специфичность и чувствительность определения аналитов.

В настоящее время иммунохимический вид исследований является приоритетно развивающимся направлением клинической лабораторной диагностики как в нашей стране, так и за рубежом.

Можно выделить два основных направления применения методов иммунохимического анализа в лабораторной медицине: серодиагностика бактериальных и вирусных инфекций и диагностика соматических заболеваний. Второе направление позволяет проводить дифференциальную диагностику, в том числе полиорганной патологии, которая, как правило, развивается у пострадавших в результате воздействия экстремальных факторов техногенных аварий (Дедов В.И. и др., 1993; Коваленко А.Н., 1997).

Применение современных методов иммунохимического анализа позволит разработать критерии оценки функционального состояния адаптационно-защитных систем организма после воздействия комплекса факторов радиационной катастрофы (КФРК) и дополнит знания о причинно-следственных связях их влияния на здоровье людей.

Известно, что в механизмах адаптационных реакций организма важная роль принадлежит гормонам. Благодаря способности вызывать ответную реакцию и повышать активность имеющихся в тканях ферментов гормоны регулируют интенсивность процессов обмена и являются наиболее чувствительным индикатором действия на организм факторов внешней среды (экологических, социальных и др.). Нарушение молекулярных механизмов регуляции процессов обмена при недостаточном или избыточном синтезе соответствующих гормонов часто является причиной формирования общесоматической патологии, поэтому на первом этапе исследования мы провели определение гормональных показателей центральной и периферической осей гормональной регуляции среди ликвидаторов в динамике в отдаленные сроки после катастрофы.

Обследуемую группу составили 950 мужчин, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, средний возраст которых был  $(41,40 \pm 0,75)$  года. На момент аварии возраст 73,1% ликвидаторов составлял более 30 лет, 36% — до 30 лет.

Все ликвидаторы работали на загрязненных радионуклидами территориях с мая 1986 по декабрь 1987 г. Доза внешнего облучения у этих лиц колебалась от 2 до 30 сГр., а у 15,1% ликвидаторов 1986–1987 годов доза облучения не установлена.

В различные сроки после аварии на ЧАЭС обследованы: 570 ликвидаторов в 1994 г. (7–8 лет после аварии), 295 — в 1995 г. (8–9 лет после аварии), 85 — в 1998 г. (11–12 лет после аварии).

Группу сравнения составили 89 мужчин спасателей Северо-западного регионального центра (СЗРЦ) и «Центроспасс» МЧС России, средний возраст которых был  $(33,10 \pm 0,69)$  года, профессиональный стаж до 13 лет. Они многократно подвергались стрессу, связанному с ликвидацией последствий чрезвычайных ситуаций.

Контрольную группу составили 100 практически здоровых мужчин-волонтеров, проживающих в г. Санкт-Петербурге, средний возраст которых был  $(37,60 \pm 0,98)$  года. В анамнезе волонтеров не было заболеваний щитовидной железы, репродуктивных органов, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем и контакта с ионизирующим излучением. Они имели благополучное социальное положение и условия жизни.

Материалом для исследования служили образцы сыворотки и плазмы крови, мочи мужчин — ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, спасателей поисково-спасательных отрядов (ПСО) МЧС России и здоровых мужчин — волонтеров, находившихся на амбулаторном и стационарном обследовании в клинике № 1 ВЦЭРМ, областной клинической больнице и городской больнице ТМО № 20 г. Санкт-Петербурга в 1994–2000 гг. Клинико-лабораторное исследование образцов биологического материала проводили на базе НИЛ иммунохимического анализа ВЦЭРМ, проанализировано 12 529 образцов.

Основной патологией у обследованных ликвидаторов, принимавших участие в восстановительных работах на ЧАЭС в 1986–1987 гг., в первые 7–9 лет после аварии, были сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания (46,3 и 38,9% соответственно). При этом среди заболеваний ССС гипертоническая болезнь (ГБ) составила 44,8%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 29,7%. В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): хронические гастриты — 62,7%, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки — 23,6%. Общесоматическая патология у ликвидаторов протекала на фоне выраженных астенических и астенодепрессивных состояний, которые затрудняли диагностику.

Через 11–12 лет после аварии структура заболеваний ликвидаторов изменилась: увеличился удельный вес сердечно-сосудистой патологии (61,5%), а доля заболеваний системы пищеварения составила 16,6%. В указанном периоде наблюдали дальнейший рост числа заболеваний ССС и относительное снижение доли заболеваний ЖКТ. Отличительным признаком у ликвидаторов была большая частота «немых» язв. Патология эндокринной системы или «пограничные состояния» встречались приблизительно у 30% обследованных ликвидаторов, доля ликвидаторов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) составила 15%, с метаболическими остеопатиями — 21%, была характерна сочетанная патология. Ожирение, признаки астенизации, вегетососудистые расстройства позволили предположить наличие гипогонадизма. Характерным для последних лет, явилось появление онкологической патологии с самой разнообразной первичной локализацией опухолей.

При выборе диагностических наборов для количественного определения гормонов в периферической крови мы придерживались следующих положений: при определении аналитов, имеющих одну антигенную детерминанту, использовали конкурентный вариант гетерогенного ИФА, для определения поливалентных соединений — «сэндвич» вариант ИФА; перекрестное связывание со структурными аналогами, как правило, не наблюдали; чувствительность анализа должна позволить



определять соединения в сыворотке, плазме крови и в моче в физиологическом диапазоне концентраций  $10^{-12}$ – $10^{-6}$  моль/л; результаты анализов выражали в единицах Международных стандартов ВОЗ; матрикс и биологическая жидкость, в которой проводили анализ, были идентичными; «hook»-эффект отсутствовал в широком диапазоне концентраций (100-кратное превышение концентрации наибольшего стандарта); коэффициент вариации внутри и между анализами составлял 3,4–8,5% во всем диапазоне измерений.

Для оценки аналитической пригодности выбранных нами тест-систем было проведено предварительное испытание проб референтного материала с высоким, средним и низким содержанием исследуемых аналитов. Применительно к результатам лабораторных исследований использованы критерии, установленные ГОСТ 16263-70 и нормативными документами Министерства здравоохранения РФ (Долгов В.В. и др., 1997; Приказ МЗ РФ № 45, 2000).

В основу разработки критериев изменения гормонально-метаболических показателей у ликвидаторов в отдаленном периоде после катастрофы были положены клинико-лабораторные показатели контрольной группы и группы сравнения.

Исследование гормонально-метаболического статуса в динамике показало, что через 7–8 лет после аварии на ЧАЭС в состоянии гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной и гипоталамо-гипофизарно-адренальной эндокринных осей у ликвидаторов 1986–1987 гг. наблюдались достоверные различия ( $P < 0,05$ ) уровней гормонов (повышение концентрации ЛГ, пролактина, эстрадиола) при сравнении с контрольной группой здоровых мужчин-волонтеров (табл. 3.5).

Наблюдалась тенденция к повышению концентрации ФСГ, кортизола и снижению продукции тестостерона и  $T_3$  в сыворотке крови у ликвидаторов. Вместе с тем у отдельных ликвидаторов уровень гормонов колебался от границ референтного интервала как в сторону повышения, так и в сторону понижения (табл. 3.6).

Были выявлены разнонаправленные изменения уровней гонадотропинов ЛГ и ФСГ, причем у 2,9–4,9% обследованных ликвидаторов выявлено снижение секреции ЛГ и ФСГ, что стало клинико-лабораторным признаком гипогонадизма. Повышение секреции гонадотропных гормонов в ответ на низкое содержание тестостерона зарегистрировано у 2,9% обследованных. Наиболее часто в сыворотке крови отмечали повышение уровня пролактина (25,9%), ФСГ (12,2%), кортизола (6,8%), а также понижение уровня  $T_3$  общего (15,9%) и тестостерона (13,1%). Близкие результаты по изменению показателей нейроэндокринной регуляции у ликвидаторов в более короткий срок после аварии (спустя 5–6 лет) описаны рядом авторов (Дедов И.И., 1996; Ляско Л.И., 1995; Коваленко А.Н., 1997). Анализ полученных нами данных позволил установить характерные пролонгированные изменения в адапционно-защитных системах у ликвидаторов в изучаемый период. Представляется, что установленная закономерность изменения гормональных показателей по основным эндокринным осям регуляции является результатом воздействия комплекса факторов радиационной катастрофы на ЧАЭС и расценивается как один из признаков экологической дезадаптации организма.

Среди ликвидаторов через 7–8 лет после аварии в 15,9% случаев наблюдался синдром «низкого  $T_3$ ».

Таблица 3.5

Уровни гормональных показателей у ликвидаторов через 7–8 лет после аварии ( $M \pm m$ )

Показатели, ед. измер.	Контрольная группа	Ликвидаторы
ЛГ, МЕ/л	4,58 ± 1,44	5,60 ± 0,46*
ФСГ, МЕ/л	6,8 ± 1,1	7,20 ± 0,62
Пролактин, мМЕ/л	329,7 ± 12,9	494,9 ± 12,5*
ТТГ, мМЕ/л	1,44 ± 0,47	1,58 ± 0,09
T <sub>4</sub> общ., нмоль/л	107,2 ± 9,1	93,6 ± 1,6
T <sub>3</sub> общ., нмоль/л	1,61 ± 0,25	1,54 ± 0,03
Кортизол, нмоль/л	426,15 ± 5,41	473,5 ± 16,6
Тестостерон, нмоль/л	17,11 ± 2,21	15,07 ± 1,50
Прогестерон, нмоль/л	2,0 ± 0,6	1,50 ± 0,14
Эстрадиол, пмоль/л	110,4 ± 2,5	117,6 ± 0,75*

Примечание. \* Различия с контрольной группой достоверны ( $P < 0,05$ ).

Таблица 3.6

Изменение гормональных показателей у ликвидаторов через 7–8 лет после аварии ( $n = 570$ )

Показатели, единицы измерения	Референтный интервал	Повышенные показатели		Пониженные показатели	
		абс.	%	абс.	%
ЛГ, МЕ/л	0,5–10	57	10	28	4,9
ФСГ, МЕ/л	0,8–13	70	12,2	17	2,9
Пролактин, мМЕ/л	71–598	148	25,9	—	—
Кортизол, нмоль/л	150–570	39	6,8	—	—
ТТГ, мМЕ/л	0,2–3,2	8	1,4	7	1,1
T <sub>3</sub> общ, нмоль/л	1,2–3,1	—	—	91	15,9
T <sub>4</sub> общ, нмоль/л	64–147	5	0,88	10	1,8
Тестостерон, нмоль/л	10,1–38,3	—	—	75	13,1
Прогестерон, нмоль/л	0,1–6,0	—	—	—	—
Эстрадиол, пмоль/л	55–220	—	—	—	—

Примечание. «—» — изменение показателя не выходило за границы референтного интервала.

Таблица 3.7

Уровень тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови ликвидаторов через 7–8 лет после аварии ( $M \pm m$ )

Показатели, единицы измерения	Контрольная группа	Ликвидаторы
ТТГ, мМЕ/л	1,44 ± 0,47	1,58 ± 0,09
T <sub>4</sub> общ., нмоль/л	107,2 ± 9,1	93,6 ± 1,6
T <sub>4</sub> св., пмоль/л	11,4 ± 2,4	13,8 ± 3,2
T <sub>4</sub> общ./ T <sub>4</sub> св.	9,72 ± 0,37	6,79 ± 0,52
T <sub>3</sub> общ., нмоль/л	1,61 ± 0,25	1,54 ± 0,03
T <sub>3</sub> св., пмоль/л	6,21 ± 1,70	7,92 ± 3,20
T <sub>3</sub> общ./T <sub>3</sub> св.	0,26 ± 0,15	0,190 ± 0,009*

Примечание.\* Различия с группой контроля достоверны ( $P < 0,05$ ).

Тиреоидный статус человека в норме и при патологии, а также механизмы многих физиологических процессов с участием T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub> можно объяснить биологической активностью свободных гормонов и количественно оценить путем определения их концентрации (табл. 3.7).

Исследование уровня T<sub>3</sub> общего (общ.) и биологически активного T<sub>3</sub> свободного (св.) показало, что снижение T<sub>3</sub> общ. не сопровождалось синхронным снижением T<sub>3</sub> св. и было характерно только для ликвидаторов. Резервная функция периферической крови организма вносит существенный вклад в тиреоидный гомеостаз. Она заключается в поддержании постоянства поступления тиреоидных гормонов в ткани и обеспечивает стационарный характер гормонального действия. При условиях уменьшения связывающей емкости транспортных белков либо аффинитета связывания T<sub>3</sub> общ. с сывороточными белками наступает дисбаланс соотношения T<sub>3</sub> общ. и T<sub>3</sub> св.

Расчеты биохимических индексов соотношения уровней общего и свободного гормона ЩЖ позволяют судить о состоянии резервной функции крови. Биохимическим индикатором буферной емкости служит индекс — отношение средней концентрации T<sub>4</sub> общ. к средней концентрации T<sub>4</sub> св. Для обследованных ликвидаторов этот показатель составил (6,79 ± 0,52) и в 1,4 раза был ниже нормы. Можно предположить, что снижение буферной емкости происходит за счет изменения концентрации транспортных белков крови. Индекс T<sub>3</sub> общ./T<sub>3</sub> св. у ликвидаторов равнялся (0,190 ± 0,009) и также был в 1,3 раза ниже нормы (0,26 ± 0,15). Индекс T<sub>3</sub> общ./T<sub>3</sub> св. на порядок меньше индекса T<sub>4</sub> общ./T<sub>4</sub> св., соответственно он может обсуждаться не в связи с изменением буферной емкости периферической крови, а с нарушением транспорта трийодтиронина к тканям.

Следовательно, тиреоидный гомеостаз у ликвидаторов, вероятно, поддерживается за счет снижения аффинитета связывания общего T<sub>3</sub> с транспортными белками, понижения концентрации транспортных белков (буферной емкости) крови или изменения механизма доставки биологически активного трийодтиронина периферическим тканям.

Можно предположить, что воздействие комплекса факторов радиационной катастрофы (КФРК) оказало влияние не только на продукцию тиреоидных гормонов, но и непосредственно на механизмы их транспорта. Косвенным подтверждением этому является отягощение течения заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем у ликвидаторов с синдромом «низкого  $T_3$ » (Струков Е.Л. др., 1994, 1995).

Представленные в табл. 3.8 результаты свидетельствуют о нарушении механизмов отрицательной обратной связи  $T_3$ —ТТГ, что может приводить к возникновению автономных тенденций в системе гипофиз—ЩЖ. Повышенный уровень ТТГ создает условия для пролиферации клеток фолликулярного эпителия. При сравнительном анализе уровней пролактина и  $T_3$  общ. было обнаружено, что при эутиреоидном синдроме «низкого  $T_3$ » концентрация пролактина в крови существенно ниже ( $P < 0,05$ ), чем при нормальных уровнях  $T_3$  общ. в крови.

Понижение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови способствует развитию гиперпролактинемии по принципу отрицательной обратной связи, поскольку стимулятором секреции как ТТГ, так и пролактина является ТРГ. Исходя из вышеизложенного представляется, что обнаруженная нами закономерность низкий  $T_3$  — низкий пролактин у части ликвидаторов является парадоксальной.

От функционального состояния щитовидной железы зависит скорость метаболических превращений стероидных гормонов. Выявленные нами изменения в тиреоидной системе у ликвидаторов через 7—8 лет после катастрофы не были изолированными и сочетались с изменениями гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-гонадной систем.

У ликвидаторов с повышенным уровнем  $T_4$  общ. отмечали достоверное снижение концентрации кортизола ( $P < 0,05$ ) при сравнении с группой ликвидаторов, у которых наблюдали синдром «низкого  $T_3$ » (табл. 3.9).

Известно, что при гиперфункции ЩЖ усиливается окисление кортизола в кортизон и его концентрация в периферической крови уменьшается. И, наоборот, при снижении функции ЩЖ замедляется обмен глюкокортикоидов, удлиняется период

Таблица 3.8

Средние уровни  $T_4$  общ. и пролактина у ликвидаторов в зависимости от уровня  $T_3$  и ТТГ ( $M \pm m$ )

Подгруппа ликвидаторов <sup>1</sup>	$T_3$ общ., нмоль/л	$T_4$ общ., нмоль/л	ТТГ, мМЕ/л	Пролактин, мМЕ/л
1 ( $n = 27$ )	$0,92 \pm 0,05^*$	$96,4 \pm 5,6$	$1,31 \pm 0,14$	$336,1 \pm 31,6$
2 ( $n = 26$ )	$1,23 \pm 0,01^*$	$106,6 \pm 5,1$	$1,35 \pm 0,15$	$556,3 \pm 41,2^{***}$
3 ( $n = 94$ )	$1,79 \pm 0,12^*$	$105,1 \pm 2,9$	$1,53 \pm 0,08$	$441,9 \pm 42,0^{***}$
4 ( $n = 8$ )	$1,03 \pm 0,09^{**}$	$88,8 \pm 11,9$	$6,80 \pm 1,42$	$352,3 \pm 47,3$
5 ( $n = 10$ )	$1,82 \pm 0,14^{**}$	$104,5 \pm 9,9$	$6,28 \pm 0,77$	$387,5 \pm 31,5$

Примечания: 1 — (пониженный  $T_3$  общ.), подгруппа 2 — (погранично-низкий  $T_3$  общ.), подгруппа 3 — (нормальный  $T_3$  общ.), подгруппа 4 — (пониженный  $T_3$  общ., но высокий ТТГ), подгруппа 5 — (нормальный  $T_3$  общ., но высокий ТТГ); \* — различия между подгруппами 1—3 достоверны ( $P < 0,01$ ); \*\* — различия между подгруппами 4,5 достоверны ( $P < 0,05$ ); \*\*\* — различия между подгруппами 1—2, 1—3 достоверны ( $P < 0,05$ ).

**Изменение концентрации гормонов стероидной группы у ликвидаторов в зависимости от концентрации тиреоидных гормонов (7–8 лет после аварии)**

Подгруппы ликвидаторов <sup>1</sup>	T <sub>3</sub> общ., нмоль/л	T <sub>4</sub> общ., нмоль/л	ТТГ, мМЕ/л	Кортизол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Эстрадиол, пмоль/л
1 (n = 91)	1,07 ± 0,19*	105,1 ± 4,7*	1,70 ± 0,03	527,0 ± 7,7	15,4 ± 0,09 **	112,4 ± 1,9*
2 (n = 45)	2,16 ± 0,31	176,4 ± 1,1**	1,20 ± 0,05	337,0 ± 11,4*	18,14 ± 2,41	118,9 ± 1,7
Здоровые (n = 50)	1,65 ± 0,25	107,2 ± 9,1	1,44 ± 0,47	435,9 ± 23,0	17,31 ± 1,65	115,9 ± 3,4

*Примечания:* 1 — (пониженный T<sub>3</sub> общ.), 2 — (повышенный T<sub>4</sub> общ.); \* различия между подгруппами 1 и 2 достоверны (P < 0,05); \*\* различия с группой контроля достоверны (P < 0,05).

полураспада кортизола и его концентрация в крови сохраняется высокой. Следовательно, полученные нами данные по количественному определению кортизола у ликвидаторов с синдромом «низкого T<sub>3</sub>» могут являться результатом влияния тиреоидных гормонов на различные факторы, регулирующие активность ферментов глюкокортикоидного метаболизма.

Влияние гормонов ЩЖ на обмен андрогенов и эстрогенов отличается от их влияния на обмен глюкокортикоидов. У обследованных нами с синдромом «низкого T<sub>3</sub>» показаны достоверно низкие уровни тестостерона и эстрадиола (P < 0,05).

Таким образом, установленные нами изменения во взаимосвязях между регулирующей продукцией гормонов ЩЖ и стероидных гормонов на периферии с изменениями секреции гонадотропных гормонов гипофиза могут формировать основу для соматической патологии у ликвидаторов.

Аналогичный спектр гормональных показателей у ликвидаторов наблюдали через 8–9 лет после аварии. У ликвидаторов в указанном периоде имелись расстройства нейроэндокринной регуляции, повышение активности глюкокортикоидной функции надпочечников (6,8%) и высокая частота (более 20%) гиперпролактинемии и вегетососудистой дистонии (34,8%). Известно, что вегетососудистая дистония не является эндокринной патологией, но часто расценивается как «пограничное состояние» (Иваницкая Н.Ф., 1992; Ляско Л.И., 1995; Сидоренко В.А. 1999).

Сравнительный анализ заболеваемости показал, что основными нозологическими формами у ликвидаторов через 7–9 лет после аварии на ЧАЭС были болезни сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта; преобладали в различных сочетаниях ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хронические гастриты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. Общесоматическая патология у ликвидаторов протекала на фоне выраженных астенических и астенодепрессивных состояний, которые затрудняли диагностику.

Следовательно, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что клиническая манифестация широкого спектра разнообразных заболеваний у ликвидаторов в отдаленные сроки (через 7–9 лет) наблюдения, этиологически и патогенетически связанных с перенесенным воздействием комплекса факторов радиацион-

ной аварии (КФРА) на ЧАЭС, с одной стороны, зависит, а с другой стороны, влечет за собой разноплановые сдвиги в различных звеньях адаптационно-регуляторных и защитных систем организма. Поэтому среди клинико-лабораторных критериев должны быть гормонально-метаболические показатели, корректно отражающие состояние адаптационно-регуляторных систем организма.

Результаты исследования уровней гормонов у ликвидаторов через 11–12 лет после аварии свидетельствуют, что в большинстве выявленные нами изменения носят устойчивый характер (табл. 3.10).

Наиболее характерным для этого срока наблюдения явилось повышение среднего уровня пролактина и понижение концентрации тестостерона у ликвидаторов. Показана нормализация средних показателей сыровоточного ТТГ, кортизола и трийодтиронина при сравнении с предыдущим периодом наблюдения (через 7–9 лет). Вместе с тем обнаружены значимые индивидуальные изменения уровня некоторых гормональных показателей относительно референтных интервалов, которые заключались в повышении ТТГ у 14,2% ликвидаторов; ФСГ — у 11,8%; пролактина — у 20% ликвидаторов и понижении тестостерона — у 16,5% ликвидаторов. Следовательно, в течение всего срока наблюдения за (7–12 лет) сохранялось нарушение секреции гипофизарных гормонов и продукции тестостерона, и эти изменения носили устойчивый характер.

При проведении корреляционного анализа внутри всей группы ликвидаторов достоверной корреляционной связи между концентрациями гонадотропных гормонов и уровнем тестостерона в крови не установлено. При сравнительном анализе значений концентрации гормонов среди ликвидаторов с уровнем тестостерона ниже границы референтного интервала (10,1 нмоль/л) в единичных случаях мы наблюдали напряжение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, направленное на стимуляцию выработки тестостерона.

Таблица 3.10

Уровни гормональных показателей у ликвидаторов через 11–12 лет после аварии ( $M \pm m$ )

Показатели	Единицы измерения	Группы сравнения	
		Ликвидаторы	Контрольная группа
ЛГ	МЕ/л	4,17 ± 0,87	4,73 ± 0,89
ФСГ	МЕ/л	6,87 ± 1,20	7,53 ± 1,21
ТТГ	мМЕ/л	1,43 ± 0,26	1,93 ± 0,23
T <sub>3</sub> общ.	нмоль/л	1,71 ± 0,63	1,66 ± 0,19
T <sub>4</sub> общ.	нмоль/л	111,72 ± 13,32	97,30 ± 6,32
Пролактин	мМЕ/л	402,60 ± 18,00	329,25 ± 21,00
Кортизол	нмоль/л	416,84 ± 25,86	435,90 ± 23,00
Тестостерон	нмоль/л	16,12 ± 1,61	17,31 ± 1,65
Прогестерон	нмоль/л	1,8 ± 0,21	1,90 ± 0,45
Эстрадиол	пмоль/л	119,50 ± 0,44	115,9 ± 3,4

Эти результаты были подтверждены данными клинического обследования: жалобы на нарушение половой функции предъявляли 20% ликвидаторов, диагноз гипогонадизм был верифицирован на основании анализа гормонов в 10,6% случаев. Средний возраст пациентов с гипогонадизмом составил  $44,7 \pm 1,2$  лет и не отличался от группы ликвидаторов без гипогонадизма. Можно предположить, что у ликвидаторов с гипогонадизмом происходит нарушение координации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси на уровне ее центрального звена регуляции. Через 11–12 лет после аварии у ликвидаторов сохранились нарушения продукции тиреоидных гормонов. Для этого периода характерно реципрокное изменение уровня трийодтирониона и тироксина (низкий  $T_3$  — высокий  $T_4$ ).

Функциональная активность желез внутренней секреции изменяется с возрастом. В связи с этим нами была предпринята попытка оценить влияние КФРА на состояние эндокринного статуса в отдаленном периоде с учетом возраста ликвидаторов в период работ в зоне ЧАЭС. Для этого мы сформировали три возрастные группы: 1) ликвидаторы, которым на момент работы в 30-километровой зоне было 20–29 лет; 2) — 30–39 лет и 3) — 40–49 лет (табл. 3.11).

Анализ уровня гормонов у в старшей возрастной группе показал достоверное ( $P < 0,05$ ) инволюционное снижение концентрации  $T_3$  общ. и тестостерона. Наряду с этим отмечено повышение уровня  $T_4$  общ. и кортизола.

Таблица 3.11

**Состояние нейроэндокринной системы у ликвидаторов через 11–12 лет после аварии в зависимости от возраста на момент участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС**

Показатели, единицы измерения	1-я подгруппа 20–29 лет	2-я подгруппа 30–39 лет	3-я подгруппа 40–49 лет
$T_3$ общ., нмоль/л	$1,64 \pm 0,15$	$1,51 \pm 0,09$	$0,97 \pm 0,05^*$
$T_4$ общ., нмоль/л	$105,12 \pm 0,90$	$107,86 \pm 1,42$	$120,10 \pm 0,73^{**}$
$T_3$ общ./ $T_4$ общ.	0,01560	0,01400	0,00802*
ТТГ, мМЕ/л	$1,85 \pm 0,98$	$1,93 \pm 0,78$	$1,24 \pm 0,59$
Кортизол, нмоль/л	$441,5 \pm 21,1$	$400,4 \pm 15,6$	$498,8 \pm 31,1^{**}$
Пролактин, мМЕ/л	$423,3 \pm 12,0$	$454,8 \pm 17,3$	$430,3 \pm 23,1$
Тестостерон, нмоль/л	$19,60 \pm 1,87$	$16,32 \pm 1,59^{***}$	$15,90 \pm 1,98^{***}$
Эстрадиол, пмоль/л	$117,9 \pm 5,7$	$110,1 \pm 3,3$	$115,8 \pm 6,9$

*Примечания:*\* различия с группами 1 и 2 достоверны ( $P < 0,05$ ); \*\* различия между группами 2 и 3 достоверны ( $P < 0,05$ ); \*\*\* различия с группой 1 достоверны ( $P < 0,05$ ).

Известно, что по мере старения организма функция ЩЖ снижается и инволюционные изменения проявляются гипопродукцией тиреоидных гормонов, что связано с уменьшением количества рецепторов на клетках-мишенях. Параллельно



инволюционному понижению концентрации тиреоидных гормонов возрастает чувствительность клеток-мишеней к гормонам, и это рассматривается как приспособительная реакция организма. Полученные нами возрастные изменения уровней тиреоидных гормонов у ликвидаторов атипичны (понижение уровня  $T_3$  и увеличение —  $T_4$ ). Достоверное снижение коэффициента  $T_3$  общ./ $T_4$  общ. в 3-й возрастной группе (40–49 лет) (0,00802) отражает уменьшение конверсии на периферии тироксина общего в функционально более активный трийодтиронин ( $P < 0,05$ ). Следовательно, выявленные нами изменения конверсии тиреоидных гормонов не связаны с инволюционными изменениями ЩЖ, а обусловлены последствиями воздействия КФРА.

К комплексу факторов радиационной аварии безусловно принадлежат психоэмоциональное напряжение, радиофобия, социально-бытовые проблемы, связанные с общей обстановкой в стране в период 90-х годов, которые могли способствовать формированию хронического стресса у ликвидаторов.

Последствия влияния КФРА в зависимости от возможности развития хронического стресса у ликвидаторов изучали на основании изменения гормонально-метаболических показателей (ТТГ, пролактин, ЛГ, ФСГ, кортизол, тестостерон) при сравнении с группой мужчин-спасателей ПСО МЧС РФ (группа сравнения) и мужчин-волонтеров (контрольная группа).

Характер работы, выполняемый участниками аварийно-спасательных формирований, связан со значительными физическими и ещё более значимыми нервно-эмоциональными нагрузками и осложнен воздействием многочисленных неблагоприятных и опасных факторов окружающей среды. В такой ситуации работа различных органов и систем находится на грани адаптационных возможностей организма. Повторяющиеся стрессогенные события могут привести к дезрегуляции эндокринной системы. Среди гормональных показателей, которые в первую очередь изменяются при стрессогенном воздействии, можно выделить гормоны центральной регуляции (ТТГ, пролактин) и периферической регуляции (кортизол, тестостерон) (Пшеникова М.Г., 2000).

На основании сравнения результатов по изменению уровней стресс-индуцированных гормонов у спасателей и ликвидаторов показана общая тенденция — снижение концентрации тестостерона, которая подтверждает влияние психоэмоционального фактора на состояние адаптационно-регуляторных систем ликвидаторов. Имеются и различия между гормональными показателями у ликвидаторов и спасателей, заключающиеся в повышении секреции пролактина у ликвидаторов в динамике наблюдения и в угнетении секреции гормонов гипофиза ТТГ, ФСГ и пролактина у спасателей.

При обследовании ликвидаторов в динамике (через 7–8, 8–9, 11–12 лет) наблюдались неоднозначные по направленности изменения уровня гормонов гипофиза по отношению к норме и к группе сравнения.

Установленные изменения гормональных показателей у ликвидаторов через 7–9 лет наблюдения по центральной оси (экспрессия ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ) и периферической оси эндокринной регуляции (повышение продукции кортизола и подавление продукции тестостерона) и их дальнейшая нормализация (спустя 11–12 лет) являются отражением рационального приспособления организма в ответ на

последствия воздействия КФРА. В более отдаленный период (11–12 лет) сохраняется подавление продукции тестостерона и повышение секреции пролактина.

Можно предположить, что пролонгированный характер изменения гормональных показателей у ликвидаторов (в течение 9 лет) и существующий диссонанс между уровнем гормонов гипофиза и содержанием гормонов периферической оси эндокринной регуляции в крови (спустя 11–12 лет), способствуют формированию патологических процессов. Нарушения функционального состояния эндокринной системы в ряде случаев носят декомпенсированный характер и требуют специализированного алгоритма клинико-лабораторного обследования ликвидаторов.

Заболевания костно-мышечной системы у мужчин-ликвидаторов достоверно увеличиваются с 5–7-го года после аварии и через 7–11 лет занимают, наряду с сердечно-сосудистой патологией, первое-второе место в структуре распространенности болезней (Никифорова И.Д., 1999). Причины и механизмы возникновения этих явлений до настоящего момента остаются малоизученными.

Следующим этапом изучения параметров гормонально-метаболического статуса у ликвидаторов в отдаленные сроки наблюдения было исследование уровня интактного ПТГ и остеотропных гормонов у пациентов с остеопеническим синдромом через 1–2 лет после аварии (табл. 3.12).

У ликвидаторов с остеопеническим синдромом показано достоверное повышение концентрации в крови интактного ПТГ, что, скорее всего, связано с компенсаторным характером и направлено на нормализацию уровня ионизированного кальция в крови.

Среди остеотропных гормонов стероидной группы, которые, как известно, могут влиять на процессы ремоделирования костной ткани, особо выделяется тестостерон. Его концентрация в крови у мужчин-ликвидаторов с остеопеническим синдромом была достоверно ниже ( $P < 0,05$ ), чем у остальных обследованных пациентов, и колебалась в диапазоне 11,7–21,4 нмоль/л. Хотя эти показатели не выходили за границы референтного интервала для тестостерона (10,1–38,3 нмоль/л), тем не менее большинство из них смещены к его нижней границе. Со стороны гормонов гипофиза отмечалось напряжение гонадотропной оси регуляции, о чем свидетельствовало повышение секреции ЛГ, которая, вероятно, направлена на нормализацию уровня тестостерона. Вместе с тем низкий уровень тестостерона у ликвидаторов с остеопеническим синдромом способствовал ослаблению его ингибирующего действия на продукцию паракринного регулятора остеокластической резорбции ИЛ-6, продукция которого в сыворотке значительно повышалась (табл. 3.13).

Известно, что ИЛ-6 стимулирует резорбцию костной ткани опосредованно, через ИЛ-1 (Голенков А.К., 1996). У ликвидаторов с остеопеническим синдромом было показано также повышение продукции ИЛ-1 $\beta$ .

Гипокальциемию регистрировали у 69% ликвидаторов с остеопенией, при этом изменение уровня ПТГ наблюдали в 53% случаях.

При диагностике остеопении необходимо дифференцировать первичный, вторичный остеопороз и остеомалацию для назначения адекватного лечения. Проведенное исследование ПТГ и остеотропных гормонов у ликвидаторов в отдаленные сроки позволило исключить наличие эндокринных заболеваний, вызывающих снижение минеральной плотности кости (вторичный остеопороз).

Таблица 3.12

## Изменение гормональных показателей у ликвидаторов с остеопенией через 11–12 лет после аварии

Показатели	Единицы измерения	Группы сравнения ликвидаторов	
		с остеопенией <i>n</i> = 38	без остеопении <i>n</i> = 47
Паратгормон	пмоль/л	3,67 ± 0,42**	2,35 ± 0,31
ТТГ	мМЕ/л	1,12 ± 0,05*	1,39 ± 0,07
Пролактин	мМЕ/л	315,4 ± 10,7*	396,8 ± 7,2
ЛГ	МЕ/л	4,02 ± 1,60	3,21 ± 1,31
ФСГ	МЕ/л	6,07 ± 2,41	6,52 ± 1,50
Тестостерон	нмоль/л	16,63 ± 1,51**	18,07 ± 0,53
Эстрадиол	пмоль/л	110,43 ± 2,51	117,61 ± 0,75
Кортизол	нмоль/л	425,3 ± 18,1	429,7 ± 12,8
T <sub>4</sub> общ.	нмоль/л	86,1 ± 4,7	82,8 ± 3,2
T <sub>3</sub> общ.	нмоль/л	1,13 ± 0,06	1,07 ± 0,03

Примечания: \* различия между группами достоверны ( $P < 0,05$ ); \*\* различия между группами достоверны ( $P < 0,01$ ).

Таблица 3.13

## Уровень ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α у ликвидаторов с остеопенией

Показатели	Единицы измерения	Группы сравнения ликвидаторов	
		с остеопенией ( <i>n</i> = 38)	без остеопении ( <i>n</i> = 47)
ИЛ-1β спонтанный	пг/мл	977,03 ± 252,96	675,04 ± 306,95
ИЛ-1β индуцированный		5660,00 ± 1006,95	4262,02 ± 1032,88
ИЛ-1β сывороточный		33,18 ± 16,78*	14,77 ± 4,43
ИЛ-6 спонтанный	пг/мл	572,78 ± 90,79	473,57 ± 97,72
ИЛ-6 индуцированный		1303,33 ± 116,17	1216,43 ± 138,63
ИЛ-6 сывороточный		6,56 ± 1,25*	3,69 ± 0,65
ФНО-α спонтанный	пг/мл	44,85 ± 21,18	27,18 ± 26,98
ФНО-α индуцированный		386,48 ± 61,43	347,04 ± 84,06
ФНО-α сывороточный		101,81 ± 35,13	123,00 ± 30,40

Примечание. \* различия между группами сравнения достоверны ( $P < 0,05$ ).

Следующим этапом исследования явилось определение уровня маркеров костного ремоделирования. Показано, что уровни этих маркеров в крови или моче тесно коррелируют с показателями костного метаболизма, измеренными гистоморфометрически (Eastell R. et al., 1990; Delmas P.D. et al., 1991). И хотя одна часть маркеров специфична для костного формирования, а другая — для костной резорбции, в большинстве клинических ситуаций оба эти процесса имеют тенденцию меняться в одном направлении.

При количественном определении маркера костного ремоделирования — деривата коллагена I типа — диоксипиридинолина (DPD), у ликвидаторов с остеопеническим синдромом показано достоверное повышение его экскреции с мочой ( $P < 0,05$ ). Известно о высокой корреляции ( $r = 0,92$ ,  $P < 0,001$ ) между экскрецией DPD и показателями костной резорбции, исследованными гистоморфометрически (Eastell R. et al., 1990). Это свидетельствует о высокой информативности определения DPD для оценки костной резорбции при остеопении и позволяет предложить определение диоксипиридинолина в моче в качестве лабораторного критерия диагностики процесса остеокластической резорбции кости (табл. 3.14).

Уровень остеокальцина (ОК) — специфического маркера остеобластической активности у ликвидаторов с остеопенией соответствовал норме. Появление ОК в крови является результатом синтеза *de novo*, а не освобождения интактного остеокальцина при костной резорбции (Tarallo P. et al., 1990). Следовательно, можно предположить, что у лиц с нормальным костным обменом уровень ОК не изменяется.

Повышение DPD в моче можно наблюдать как при первичном, так и при вторичном остеопорозе, почечной остеодистрофии и остеомалации; но при остеомалации содержание ОК низкое, что обусловлено дефицитом витамина D в организме (Рожинская Л.Я., 2000).

Полученные результаты демонстрируют перспективы использования биохимических маркеров костного ремоделирования и диктуют необходимость включения этих метаболических маркеров наряду с паракринными и эндокринными параметрами в алгоритм клинико-лабораторной диагностики при костно-мышечной патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленные сроки.

Совокупность полученных нами данных свидетельствует о широком спектре нарушений гормонально-метаболических и некоторых иммунологических по-

Таблица 3.14

**Уровни ОК и DPD в биологических жидкостях ликвидаторов  
через 11–12 лет после аварии на ЧАЭС ( $M \pm m$ )**

Подгруппы	ОК, нг/мл	DPD, нмоль/креатин, нмоль
(1) Ликвидаторы с остеопенией ( $n = 25$ )	$8,06 \pm 0,74$	$6,90 \pm 0,45^*$
(2) Ликвидаторы без остеопении $n = 25$	$8,90 \pm 1,25$	$5,10 \pm 0,31$
(3) Здоровые ( $n = 10$ )	$8,70 \pm 0,32$	$4,50 \pm 0,27$

Примечание. \* различия с подгруппами 2 и 3 достоверны ( $P < 0,05$ ).

казателей как проявлению отдаленных последствий влияния крупномасштабной радиационной катастрофы на организм человека. Последствия воздействия комплекса факторов аварии на ЧАЭС вызывает изменения гипофизарной регуляции эндокринной функции, способствует развитию аутоиммунных поражений эндокринных органов, состояния костно-мышечной системы и повышает вероятность развития злокачественных неоплазий.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что мероприятия, направленные на улучшение состояния здоровья пострадавших ликвидаторов, должны учитывать стойкие изменения гормонально-метаболического статуса, закономерно возникающие и сохраняющиеся в отдаленные сроки после катастрофы. Алгоритм клинико-лабораторного обследования ликвидаторов в отдаленные сроки должен предусматривать, наряду с инструментальными методами диагностики, количественную оценку уровня гормонов и маркеров костного ремоделирования.

В ходе выполнения исследования нами установлено следующее:

1. У лиц, принимавших участие в ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986-1987 гг., спустя 7-8, 8-9, 11-12 лет после выхода из радиоактивной зоны отмечаются значительные сдвиги гормонально-метаболических показателей, о чем свидетельствует изменение содержания иерархически связанных гормонов гипофиза, щитовидной железы, коры надпочечников и семенников (ТТГ, пролактина, ЛГ, ФСГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , кортизола, тестостерона).

2. У ликвидаторов наблюдаются разнонаправленные изменения уровней гормонов гипофиза и периферических эндокринных органов, что отражает последствия влияния комплекса факторов радиационной катастрофы на состояние адаптационно-регуляторных систем в отдаленном периоде: изменение содержания ФСГ, кортизола,  $T_3$  общ. менее выражены и нивелируются к 8-9-му году наблюдения; изменение продукции тестостерона, пролактина пролонгированы в течение 7-12 лет, в алгоритм клинико-лабораторной диагностики необходимо включить количественную оценку пролактина, тестостерона в периферической крови.

3. Ввиду сочетанного участия в процессах ремоделирования костной ткани тестостерона, пролактина, ТТГ, ПТГ, остеокальцина, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и диоксипиридинолина показана диагностическая значимость их комплексного исследования в биологических жидкостях у ликвидаторов с остеопеническим синдромом.

### *Литература*

*Дедов В.И., Дедов И.И.* Чернобыль: Радиоактивный йод — щитовидная железа. — М., 1996. — 236 с.

*Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф.* Радиационная эндокринология. — М.: Медицина, 1993. — 208 с.

*Иванов В.К., Цыб А.Ф., Иванов С.И.* Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий. — М.: Галанис, 1999. — С. 60-240.

*Марова Е.И.* Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 8-12.

*Никифорова И.Д.* Состояние скелета у мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 15 с.

*Рожинская Л.Я.* Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. — М.: «Издатель Мокеев», 2000. — 195 с.

*Цыб А.Ф., Каплан М.А., Манаев И.В. и др.* Диагностика и лечение заболеваний внутренних органов у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Всероссий. конф. «Радиоэкологические, медицинские и социально-экономические последствия аварии на Чернобыльской АЭС»: Тез. докл. — М., 1995. — С. 101.

*Шантырь И.И., Астафьев О.М., Мухина Н.А., Макарова Н.В.* Эпидемиологическая характеристика состояния здоровья ликвидаторов // Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения (Руководство для врачей) / Изд. 2-е, перераб. и доп., под ред. профессора С.С. Алексанина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. — С. 30–51

*Шантырь О.М., Астафьев О.М., Макарова Н.В. и др.* Инвалидность и смертность ликвидаторов аварии на ЧАЭС: Информ. письмо. — СПб. — 2000. — 35 с.

### **3.3. ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ОЦЕНКИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Диагностика и лечение соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС является важной медицинской и социальной задачей ввиду высокого уровня распространенности заболеваний, роста и особенностей структуры инвалидности среди ликвидаторов.

Среди механизмов, лежащих в основе развития соматической патологии у ликвидаторов, одно из ведущих мест отводят окислительному стрессу, дисбалансу между образованием свободнорадикальных форм кислорода, азота и биомолекул и потенциалом антиоксидантной защиты.

Хорошо изучены свободнорадикальные механизмы клеточного повреждения при остром лучевом воздействии, которое опосредуется первичным повреждением генома активными формами кислорода (АФК), образованными при радиоллизе воды (Шарпатый В.А., 1997; Zastawny T.H. et al., 1997).

В настоящее время имеется достаточно много данных, часто фрагментарных и противоречивых, об изучении процессов свободнорадикального окисления (СРО) у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации. Указывается, что у ликвидаторов имеется снижение уровня антиоксидантов и повышение количества недоокисленных продуктов метаболизма (Цыб А.Ф. и др., 1995). Не было выявлено активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у людей, подвергшихся хроническому профессиональному облучению в малых дозах (Тельнов В.И., 1994).

Исследования больших групп ликвидаторов показали существенное нарушение баланса между образованием продуктов свободнорадикального окисления и состоянием антиоксидантной системы, то есть у них определяется состояние окислительного стресса (Хмара И.М. и др., 1991). Так как известно, что избыточное образование свободных радикалов оказывает модифицирующее и повреждающее влияние на макромолекулы и клеточные структуры, предполагают, что у ликвидаторов состояние окислительного стресса составляет молекулярную основу соматической патологии и обуславливает особенности ее течения. Подтверждением этому могут служить исследования по успешному применению антиоксидантов для коррекции выявленных изменений и лечении соматической патологии.

А.Ф. Цыб и соавт. (1995) обнаружили увеличение первичных и вторичных продуктов ПОЛ в большой группе ликвидаторов через 5–6 лет после катастрофы. Общая антиоксидантная активность плазмы была снижена. Особенно выраженными эти изменения были у ликвидаторов 1986 г. В этой группе была снижена и активность каталазы, активность других антиоксидантных (АО) ферментов не изменялась. Применение антиоксидантов уменьшало выраженность окислительного стресса. В другом исследовании через 5 лет после аварии у ликвидаторов наблюдалось снижение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и образования АФК нейтрофилами периферической крови (Мищенко В. П. и др., 1993).

По данным М.В. Палагиной и соавт. (1994), дисбаланс ПОЛ, индуцированный радиационным воздействием, имеет большое значение в патогенезе лучевых поражений легких: радиационном пневмоните, фиброзирующем альвеолите, вторичных пневмониях. Косвенно на это указывает защитное действие супероксиддисмутазы (СОД) при пострадиационном фиброзе (Vozenin-Brotans M.-C. et al., 1998).

Е.А. Neufakh и соавт. (1998) рекомендуют оценивать отношение липоперекисей липидов к АОА как очень чувствительный показатель для определения радиочувствительности. Этот коэффициент может быть полезен для слежения за терапией пострадавших в районе Чернобыля. Если в комплекс лечения детей из этих районов включали антиоксидантные витамины, коэффициент снижался в 2–6 раз.

Факт участия свободнорадикальных механизмов в патогенезе соматической патологии у ликвидаторов можно считать установленным. Несмотря на это, методы оценки выраженности окислительного стресса практически не используются в клинической лабораторной диагностике заболеваний данной группы лиц.

Внедрение методов оценки свободнорадикальных процессов в практику работы клинично-диагностических лабораторий ограничено отсутствием четких критериев выбора методических подходов, сведений о диагностической значимости исследуемых параметров, референтных значений для каждого из них, правил забора и хранения материала, невозможностью осуществлять контроль качества. С другой стороны, интерес клиницистов к исследованию свободнорадикальных процессов не подкреплен знаниями об интерпретации полученных в лаборатории результатов для конкретного пациента в определенной клинической ситуации, о влиянии на эти результаты проводимой терапии, лечебных процедур, возраста, метаболических расстройств и множества других факторов.

В связи с вышеизложенным было предпринято настоящее исследование, целью которого стало выявление информативности и диагностической значимости параметров оценки состояния окислительного стресса у ликвидаторов с бронхолегочной патологией.

Выбор именно этой патологии был обусловлен тем, что в структуре первичных заболеваний ликвидаторов второе место занимают болезни органов дыхания, частота которых растет и в настоящее время (Шантырь И.И. и др., 2008).

Кроме того, легкое является органом, наиболее сильно подверженным действию свободных радикалов (Меньщикова Е.Б. и др., 2008). Высокое давление кислорода в течение длительного времени приводит к повреждению легкого и развитию различных заболеваний. В этот процесс вовлекаются АФК и другие токсические продукты, образованные как клетками легкого, так и активированными



нейтрофилами и макрофагами. Такие факторы внешней среды, как фотохимический смог, окислы азота и серы, озон, радиация, приводят к гиперпродукции АФК в структурах легкого (Тао F. et al., 2003). Защита от действия свободных радикалов в легких осуществляется на нескольких уровнях (Сыромятникова Н.В. и др., 1993). Гликопротеины трахеобронхиальной слизи способны инактивировать перекись водорода и гидроксильный радикал. Активность антиоксидантных ферментов обнаружена в сурфактанте (Moison R.M.W., 1993). Считается, что именно истощение антиоксидантной защиты приводит к реализации повреждающего действия свободных радикалов на ткани легкого. Т.Т.М. Hilterman и соавт. (1998) обнаружили корреляцию между интенсивностью выработки АФК, снижением антиоксидантной активности и отношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, которое характеризует обструкцию бронхов. Большая часть исследований посвящена выявлению связи СРО и обструкции бронхов при бронхиальной астме (Anticevich S.Z. et al., 1996; Smith L.J. et al., 1997), при обострении которой в крови содержание перекисей липидов было повышено на 162%, а в период ремиссии полностью нормализовалось.

Материалом для исследования параметров окислительного стресса при патологии легких могут быть не только сыворотка и клетки крови, но и альвеолярные макрофаги, полученные непосредственно из очага воспаления. Альвеолярные макрофаги (АМ) считаются наиболее адекватным объектом для изучения СРО при патологии легких.

Группу пациентов с хронической бронхолегочной патологией составил 51 человек, проходивший обследование и лечение в ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никитина» МЧС России. Из них 29 человек были ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986–1987 гг., 22 человека не имели в анамнезе контакта с радиационным фактором или другими неблагоприятными факторами внешней среды.

Диагноз хронического необструктивного бронхита или хронической обструктивной болезни легких (ХНБ и ХОБЛ) устанавливался на основании жалоб больного, анамнеза, инструментального и лабораторного обследований, в том числе оценки функции внешнего дыхания, диагностического бронхоскопического исследования, рентгенографии органов грудной клетки, клинического, биохимического и иммунологического анализов крови. На основании данных обследования устанавливалась фаза течения заболевания: обострение или ремиссия.

Все пациенты были обследованы дважды: при поступлении в клинику и через две-три недели перед выпиской. Клинический раздел работы был выполнен совместно с С.Г. Киреевым.

С учетом известных механизмов участия свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхолегочной патологии и их важной роли в формировании особенностей соматической патологии у пострадавших от воздействия ионизирующего излучения был выбран комплекс методов оценки этих процессов у лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии и страдающих хроническим бронхитом.

Параметрами для всесторонней оценки состояния системы свободнорадикального окисления были следующие показатели: уровень продукции перекиси водорода и супероксид-анион радикала нейтрофильными и мононуклеарными лейкоцитами периферической крови и альвеолярными макрофагами; уровень первичных

(конъюгированные диены — КД) и вторичных (конъюгированные триены — ТК) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран тех же клеточных элементов с расчетом индекса окисленности (ИО), т. е. по величине отношения оптических плотностей липидных экстрактов при длинах волн 232 и 215 нм (максимуме поглощения насыщенных липидов); содержание конечных продуктов ПОЛ — ТБК-активных продуктов (ТБК—АП) в клетках крови, альвеолярных макрофагах и в сыворотке и венозной крови; уровень образования ТБК—АП в присутствии ионов железа, что позволяет судить о содержании в сыворотке крови гидроперекисей липидов (ГПЛ); степень окислительной деструкции белков сыворотки крови по образованию карбонильных групп; активность антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в клетках крови и альвеолярных макрофагах.

Целенаправленный методический прием обработки результатов исследования проводился с использованием концепции системного анализа, базирующегося на методах теории сложных систем, анализа и синтеза сложных систем, системного моделирования и многомерной математической статистики.

Анализ данных исследований проводился с использованием новой информационной технологии системного анализа клинико-лабораторных данных, реализованной в программном комплексе ОМИС (Генкин А.А., 1999).

Основным методом анализа стало определение информативности признаков в соответствии со сформированными группами обследованных с помощью функции «Информативность признаков» исследовательского модуля программного комплекса «ОМИС». В основу этого метода положен «принцип анализа различий не самих наблюдений, а соответствующих им интервальных и бинарных (матричных структур)». В качестве критерия различия использовали критерий Кульбака или J-критерий, а соответствующий уровень значимости обозначали  $P_j$ . При использовании этой функции дополнительно вычисляются средние арифметические, различия которых определяются по t- и U- критериям. В таблицах признаки упорядочены в соответствии с критерием Кульбака по уменьшению информативности. В таблицах информативности представлены только данные о признаках, различающихся по группам.

Средние значения и разброс данных представлены в виде ( $M \pm SD$ ). Сравнение средних двух выборок производилось автоматически программным комплексом по критерию Стьюдента ( $t$ ), непараметрическому критерию Уилкоксона—Манна—Уитни ( $U$ ), сравнение дисперсий по критерию Фишера и непараметрическому критерию Миллера, сравнение распределений по критерию Колмогорова—Смирнова. При различии дисперсий сравниваемых выборок использовался критерий Беренса—Фишера. При неадекватности применения t- и U-критериев программный комплекс предусматривает анализ диады средних. Использовался также двухфакторный и однофакторный дисперсионный анализ.

В соответствии с рекомендациями А.А. Генкина (1999) для выявления корреляционных связей пользовались функцией «Корреляционные связи» ОМИС, которая дает возможность наиболее полно и корректно характеризовать связь двух количественных признаков. Оценка корреляционных связей производилась с помощью коэффициента корреляции Пирсона, который адекватен для выборок с нормальным

распределением. Значимый коэффициент Пирсона не всегда свидетельствует о действительном наличии связи. Основание для вывода о наличии корреляционной зависимости дают только связи установленные всеми мерами связи, то есть с применением коэффициентов Спирмена и Кендала, которые компенсируют недостатки коэффициента Пирсона. Корреляционные отношения дают дополнительную информацию, указывая направление корреляционной связи.

Применение указанного методического подхода обработки данных при решении задач исследования с применением математического и программного обеспечения позволило провести анализ различий средних величин показателей, выявить ряд корреляций (как между отдельными признаками, так и их совокупностями), построить модели прогнозирования стандартизованных показателей отдельных лабораторных и клинических признаков, подсистем, систем и оценить вклад в общую дисперсию симптомов.

Результаты определения указанных показателей у практически здоровых людей того же возраста, обследованных в этот же период, представлены в табл. 3.15.

Кроме параметров оценки процессов СРО и состояния антиоксидантной системы (АОС) (34 параметра) в анализ были включены данные биохимического обследования, коагулограммы, иммунологические показатели сыворотки крови и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), гемограммы (всего 103 параметра).

Первый этап анализа данных состоял в выявлении различий между группой ликвидаторов и группой сравнения. Из всех исследованных параметров наибольшую достоверную информативность показали восемь признаков, пять из которых принадлежали к показателям СРО и АОС (табл. 3.16).

Оказалось, что анализируемые группы резко различались по активности каталазы макрофагов. В таблице абсолютных частот распределения значений хорошо видно, что в группе сравнения почти все значения активности каталазы макрофагов лежали в области выше 14,4 ед./мг белка, а в группе ликвидаторов 80% результатов было ниже этого значения.

При этом у всех пациентов активность каталазы макрофагов была снижена относительно группы здоровых лиц (21,4 37,8 ед./мг белка), но у ликвидаторов это снижение было более существенно. Средние значения и их различия представлены в табл. 3.17.

Параллельно снижению активности каталазы макрофагов в этих клетках возрастал уровень ТБК-АП. У здоровых лиц содержание конечных продуктов СРО липидов в макрофагах колебалось от 0,25 до 0,65 нмоль/10<sup>6</sup>кл., у 86% ликвидаторов уровень ТБК-АП макрофагов был выше 1,34, у 7% — ниже 0,79 и еще у 7% — ниже 0,51 нмоль/10<sup>6</sup>кл.

У пациентов группы сравнения распределение значений данного показателя было противоположным — почти 60% пациентов этой группы имели значения ТБК-АП макрофагов ниже 0,51, а 33% — выше 1,34 нмоль/10<sup>6</sup>кл.

Средние значения ТБК-АП макрофагов у ликвидаторов были значительно выше, чем в контрольной группе и по сравнению со здоровыми (0,45 ± 0,20 нмоль/10<sup>6</sup>кл.,  $P < 0,05$ ), в то время как для контрольной группы можно было говорить лишь о тенденции увеличения данного показателя по сравнению с нормой.

Таблица 3.15

**Значения показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы  
в группе здоровых лиц (контрольная группа) ( $M \pm SD$ )**

Показатель	Исследуемый материал	Единицы измерения	Средние значения
ТБК-АП спонт.	Сыворотка	мкмоль/л	$3,1 \pm 0,48$
ТБК-АП инд.	Сыворотка	мкмоль/л	$2,1 \pm 0,3$
ТБК-АП	Тромбоциты	нмоль/мг белка	$0,38 \pm 0,04$
ТБК-АП	Нейтрофилы мононуклеары АМ	нмоль/ $10^6$ кл.	$0,12 \pm 0,019$ $0,069 \pm 0,018$ $0,45 \pm 0,20$
Конъюгированные диены липидов	Нейтрофилы мононуклеары АМ	ед.ОП/ $10^6$ кл.	$0,20 \pm 0,08$ $0,16 \pm 0,02$ $1,51 \pm 0,37$
Конъюгированные триены липидов	Нейтрофилы мононуклеары АМ	ед.ОП/ $10^6$ кл.	$0,077 \pm 0,020$ $0,062 \pm 0,008$ $0,30 \pm 0,15$
Индекс окисленности липидов	нейтрофилы мононуклеары АМ		$0,57 \pm 0,08$ $0,51 \pm 0,08$ $0,23 \pm 0,07$
Супероксид баз. стим.	Нейтрофилы	нмоль/ $10^6$ кл. в час	$20,2 \pm 4,7$ $47,2 \pm 4,2$
Супероксид баз. стим.	Мононуклеары	нмоль/ $10^6$ кл. в час	$11,9 \pm 3,9$ $20,8 \pm 6,9$
Супероксид баз. стим.	АМ	нмоль/ $10^6$ кл. в час	$33,6 \pm 18,3$ $41,8 \pm 11,4$
Перекись баз. стим.	Нейтрофилы	нмоль/ $10^6$ кл. в час	$32,2 \pm 7,6$ $73,1 \pm 12,1$
Перекись баз. стим.	Мононуклеары	нмоль/ $10^6$ кл. в час	$18,3 \pm 3,4$ $24,8 \pm 4,4$
Перекись баз. стим.	АМ	нмоль/ $10^6$ кл. в час	$20,5 \pm 2,2$ $44,7 \pm 14,9$
Супероксид-дисмутаза	Нейтрофилы мононуклеары АМ	отн. ед./мг белка	$4,20 \pm 0,51$ $3,70 \pm 0,38$ $6,30 \pm 2,50$
Каталаза	Нейтрофилы мононуклеары, АМ	Ед./мг белка	$29,6 \pm 8,2$ $15,3 \pm 3,7$ $18,0 \pm 7,3$

*Примечание.* АМ — альвеолярные макрофаги.

Таблица 3.16

**Частоты распределения значений активности каталазы альвеолярных макрофагов  
у пациентов с бронхолегочной патологией**

Информативность признака по Кульбаку: 2,92 (Pj < 0,00001)

Градация активности каталазы, мкмоль/л	Группа 1	Группа 2	Вклад в информативность
<5,4	1	1	0,003
<13,8	20	0	1,949
<18,1	2	9	0Ю436
>= 18,1	2	10	0,528

*Примечания:* группа 1 — ликвидаторы; группа 2 — группа сравнения.

Таблица 3.17

**Параметры свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы  
у пациентов с бронхолегочной патологией (M ± SD)**

Признак	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)	Pt	Pu
ТБК-АП мононуклеаров, нмоль/10 <sup>6</sup> кл.	0,193 ± 0,067(25)	0,314 ± 0,400(20)	0,185	0,347
ТБК-АП макрофагов, нмоль/10 <sup>6</sup> кл.	1,33 ± 0,45(25)	0,64 ± 0,54(20)	0,00003	0,0001
КД мононуклеаров, ед. ОП /мг липидов	0,26 ± 0,09(25)	0,34 ± 0,15(20)	0,052	0,039
КД нейтрофилов, ед. ОП /мг липидов	0,34 ± 0,231(25)	0,21 ± 0,08(20)	0,009	0,0007
ИО макрофагов	0,93 ± 0,21(25)	0,71 ± 0,29(20)	0,006	0,004
Каталаза мононуклеаров, ед./мг белка	11,7 ± 6,7(25)	16,1 ± 7,1(20)	0,033	0,013
Каталаза макрофагов, ед./мг белка	10,4 ± 3,9(25)	17,8 ± 4,9(20)	<0,00001	0,0001

*Примечания:* группа 1 — ликвидаторы; группа 2 — группа сравнения.

Таблица 3.18

**Нейтрофилы и макрофаги в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов  
с бронхолегочной патологией (M ± SD)**

Признак	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)	Pt	Pu
Содержание нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже, %	2,8 ± 2,7(24)	7,9 ± 7,7,9(17)	0,016	0,094
Содержание макрофагов в бронхоальвеолярном лаваже, %	90,3 ± 7,3(24)	81,1 ± 11,3(17)	0,006	0,004

*Примечания:* группа 1 — ликвидаторы; группа 2 — группа сравнения.

Достоверно выше у ликвидаторов был и ИО макрофагов, свидетельствующий о степени окисленности мембранных липидов, значение которого в норме было  $0,23 \pm 0,07$ , в группе сравнения —  $0,71 \pm 0,3$ , а у ликвидаторов —  $0,93 \pm 0,21$  ( $P < 0,01$ ). Аналогичные изменения были выявлены и для клеток крови. Для них более информативными были показатели, свидетельствующие об образовании первичных продуктов СРО липидов — КД нейтрофилов. Содержание их было более высоким у ликвидаторов. Для КД нейтрофилов при нормальных его значениях от 0,12 до 0,28 ед. ОП/10<sup>6</sup> кл. в группе ликвидаторов 70% пациентов имели значения этого параметра выше 0,243 ед. ОП/10<sup>6</sup>кл., а в группе сравнения 72% пациентов имели его значение ниже этого уровня.

Существенно более высокое содержание в клетках крови и бронхиального содержимого продуктов СРО липидов в группе ликвидаторов сочеталось с более высоким относительным содержанием макрофагов и низким относительным содержанием нейтрофилов в БАЛ (табл. 3.18), по уровню которых данные группы различались также с высокой степенью достоверности.

При сравнении средних значений исследованных параметров СРО и АОС в группах обследованных пациентов с данными, полученными у здоровых лиц, были выявлены следующие закономерности. У всех больных бронхолегочной патологией содержание ТБК-АП не отличается от нормы, а индуцированный уровень ТБК-АП значительно повышен у всех пациентов в одинаковой степени. Независимо от типа группы возрастало содержание ТБК-АП тромбоцитов. Содержание первичных, вторичных и конечных продуктов СРО липидов в разной степени было повышено у всех пациентов и имело выраженную склонность к более высоким значениям в мононуклеарах крови и особенно в альвеолярных макрофагах, а также у ликвидаторов по сравнению с группой сравнения. Существенно более низкие уровни стимулированной перекиси водорода и супероксидного радикала во всех клетках были характерны для бронхолегочной патологии в целом. Активность СОД не отличалась от нормы притом, что активность каталазы была очень низкой, особенно в макрофагах ликвидаторов.

Таким образом, у ликвидаторов определялся такой комплекс изменений, который свидетельствовал о гораздо более выраженном окислительном стрессе у пациентов этой группы. Важным моментом является информативность только тех параметров, которые определялись в клеточных элементах, а не в сыворотке крови. Среди клеточных элементов наиболее информативными были изменения показателей СРО и АОС в альвеолярных макрофагах.

Для выяснения вопроса о влиянии имеющейся соматической патологии на различия, выявляемые между ликвидаторами и группой сравнения, в исследуемых группах были выделены подгруппы пациентов с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Пациенты с ХНБ группы сравнения и группы ликвидаторов с высокой степенью достоверности различались по следующим параметрам: ТБК-АП, ИО, КД, СОД макрофагов; КД и КТ нейтрофилов. В группе ликвидаторов так же, как и в общей выборке, значения этих параметров были значительно более высокими, за исключением активности СОД и каталазы макрофагов, активность которых была

существенно ниже. Сравнимые группы существенно различались по активности каталазы, значения активности которой практически не перекрывались. Привлекает внимание, также и более высокий средний уровень продукции супероксида нейтрофилами крови ликвидаторов (табл. 3.19), но необходимо констатировать небольшую информативность данного параметра из-за того, что значения перекрывались в большом диапазоне. Тем не менее в группе ликвидаторов у всех пациентов продукция супероксида нейтрофилами колебалась от 29,8 до 93,3 нмоль/10<sup>6</sup> кл. за час и была значительно выше нормы (15,5–24,9 нмоль/10<sup>6</sup> кл. за час), а в группе сравнения только у одного пациента значение этого показателя превышало верхнюю границу нормы. Также распределялись значения супероксида в мононуклеарах периферической крови. В группах ликвидаторов и сравнения при наличии достоверных различий по средним величинам значения супероксида колебались соответственно от 7,0 до 57,8 нмоль/10<sup>6</sup> кл. за час и от 3,7 до 36,8 нмоль/10<sup>6</sup> кл. за час. У ликвидаторов генерация супероксида мононуклеарами была достоверно выше, чем у здоровых лиц (11,9 ± 3,9 нмоль/10<sup>6</sup> кл. за час). Такая сложная картина обусловлена большими индивидуальными колебаниями значений продукции супероксида клетками крови, особенно при патологии. Еще более выражены были эти колебания при определении продукции супероксида альвеолярными макрофагами. Средние значения его по группам не различались (табл. 3.19), однако анализ распределения значений показал, что высокое среднее значение в группе ликвидаторов связано с двумя пациентами, у которых этот показатель был более 130 нмоль/10<sup>6</sup> кл. за час. И все-таки в группе сравнения только два пациента имели уровень продукции супероксида выше 50,0 нмоль/10<sup>6</sup> кл. за час, в группе ликвидаторов 8 из 9 пациентов имели этот уровень выше 50,0 нмоль/10<sup>6</sup> кл. за час (верхняя граница группы здоровых лиц — 51,9 нмоль/10<sup>6</sup> кл. за час). Такой анализ позволяет говорить о значимо высоких уровнях продукции супероксида альвеолярными макрофагами ликвидаторов, тем более что по сравнению с нормой в группе сравнения достоверных различий не было обнаружено. При ХОБЛ на первый план опять вышла активность каталазы макрофагов и мононуклеаров, активность которой была существенно ниже у ликвидаторов и первичные продукты СРО липидов мононуклеаров и ТБК-АП макрофагов ( $P < 0,05$ ).

Показателей, по которым две группы различались, было заметно меньше. Непараметрические методы статистического анализа выявили различия между уровнем ТБК-АП мононуклеаров (табл. 3.20), но анализ распределения данных показал, что как в группе ликвидаторов, так и в группе сравнения все значения располагались в пределах 0,08–0,4 нмоль/10<sup>6</sup> кл. при норме 0,069 ± 0,018 нмоль/10<sup>6</sup> кл. (колебания от 0,051 до 0,087 нмоль/10<sup>6</sup> кл.) и только одно значение в группе сравнения было выше 1,0, что свидетельствовало об отсутствии различий по данному параметру между группами.

Также распределялись значения и уровня КД в мононуклеарах. Средние значения по группам достоверно различались, однако высокое среднее значение в группе сравнения было обусловлено двумя высокими результатами, а основная часть значений в обеих группах находилась в пределах 0,14–0,39 ед.ОП /мг липидов при колебаниях в группе здоровых лиц 0,14–0,18 ед. ОП /мг липидов. Определение ИО липидов также было не совсем значимо. В группе ликвидаторов он колебался в широких пределах от 0,16 до 1,20, а в группе сравнения — в более узких пределах от 0,60



Таблица 3.19

**Параметры свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы  
у пациентов с хроническим необструктивным бронхитом ( $M \pm SD$ )**

Признак, единицы измерения	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)	Pt	Pu
ТБК-АП макрофагов, нмоль/ $10^6$ кл.	1,11 $\pm$ 0,33(8)	0,46 $\pm$ 0,68(7)	0,046	0,018
КД нейтрофилов, ед. ОП /мг липидов	0,418 $\pm$ 0,375(9)	0,142 $\pm$ 0,012(7)	0,063	0,0007
КД макрофагов, ед. ОП /мг липидов	3,90 $\pm$ 2,22(7)	1,04 $\pm$ 0,81(7)	0,004	0,005
КТ нейтрофилов, ед. ОП /мг липидов	0,208 $\pm$ 0,150(9)	0,053 $\pm$ 0,009(7)	0,005	0,0007
КТ макрофагов, ед. ОП /мг липидов	1,00 $\pm$ 0,63(8)	0,34 $\pm$ 0,24(7)	0,022	0,007
ИО мононуклеаров	0,86 $\pm$ 0,24(9)	0,60 $\pm$ 0,21(7)	0,040	0,013
ИО макрофагов	1,06 $\pm$ 0,10(8)	0,51 $\pm$ 0,28(7)	0,002	0,011
СОД макрофагов, отн. ед./мг белка	2,94 $\pm$ 0,49(8)	5,00 $\pm$ 1,26(7)	0,003	0,024
Каталаза макрофагов, ед./мг белка	11,3 $\pm$ 3,2(8)	17,6 $\pm$ 7,8(7)	0,079	0,043
Супероксид нейтрофилов, нмоль/ $10^6$ кл. в час	44,8 $\pm$ 19,3(9)	21,5 $\pm$ 14,9(7)	0,020	0,034
Супероксид мононуклеаров, нмоль/ $10^6$ кл. в час	34,3 $\pm$ 14,7(9)	17,7 $\pm$ 12,3(7)	0,031	0,030
Супероксид макрофагов, нмоль/ $10^6$ кл. в час	87,5 $\pm$ 41,4(8)	49,6 $\pm$ 40,0(7)	0,095	0,073

*Примечания:* группа 1 — ликвидаторы; группа 2 — группа сравнения.

Таблица 3.20

**Параметры свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы  
у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ( $M \pm SD$ )**

Признак	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)	Pt	Pu
ТБК-АП макрофагов, нмоль/ $10^6$ кл.	1,43 $\pm$ 0,46(17)	0,73 $\pm$ 0,45(13)	0,0003	0,002
ТБК-АП мононуклеаров, нмоль/ $10^6$ кл.	0,19 $\pm$ 0,0,06(19)	0,39 $\pm$ 0,47(14)	0,129	0,019
КД мононуклеаров, ед. ОП /мг липидов	0,24 $\pm$ 0,05(19)	0,34 $\pm$ 0,16(14)	0,028	0,015
ИО мононуклеаров	0,64 $\pm$ 0,26(19)	0,74 $\pm$ 0,08(14)	0,140	0,025
Каталаза нейтрофилов, ед./мг белка	21,0 $\pm$ 5,6(18)	25,1 $\pm$ 5,0(14)	0,039	0,032
Каталаза мононуклеаров, ед./мг белка,	11,2 $\pm$ 6,9(18)	19,9 $\pm$ 4,9(14)	0,0004	0,0004
Каталаза макрофагов, ед./мг белка	10,0 $\pm$ 4,2(17)	17,9 $\pm$ 2,9(13)	<0,0001	0,0001

*Примечания:* группа 1 — ликвидаторы; группа 2 — группа сравнения.

до 0,81. Также почти полностью перекрывались значения КД нейтрофилов, а средние их значения достоверно различались. Таким образом, при ХОБЛ исследуемые группы имели значимые различия по уровню конечных продуктов ПОЛ и активности каталазы альвеолярных макрофагов и содержанию первичных продуктов ПОЛ в липидах мононуклеаров и активности в них каталазы.

Наряду с описанными изменениями пациенты с ХОБЛ существенно различались по содержанию в БАЛ нейтрофилов и макрофагов. Именно у ликвидаторов больных ХОБЛ были зарегистрированы наиболее низкие значения процентного содержания нейтрофилов в БАЛ ( $3,2 \pm 3,0\%$ ), а содержание макрофагов было выше (ликвидаторы —  $89,7 \pm 8,8\%$ ; группа сравнения —  $77,6 \pm 11,5\%$ ;  $P = 0,004$ ).

В группе сравнения был проведен анализ исследуемых показателей, определенных у пациентов с ХНБ и с ХОБЛ (табл. 3.21). Таблица информативности дает представление о том, что пациенты, не принимавшие участие в ликвидации аварии на ЧАЭС, с ХНБ и ХОБЛ различались по нескольким параметрам СРО. Из других исследованных показателей информативным было только содержание нейтрофилов в БАЛ, которое при ХОБЛ составило  $11,8 \pm 7,1\%$ , а при ХНБ —  $0,8 \pm 0,9\%$  ( $P < 0,001$ ). В целом данные, представленные в табл. 3.20, свидетельствуют о более интенсивном протекании процессов СРО в мононуклеарах крови и альвеолярных макрофагах больных с ХОБЛ. В сыворотке уровень ТБК-АП не отличался от нормальных величин.

Содержание индуцированных ТБК-АП сыворотки крови при ХНБ было даже выше, чем при ХОБЛ, и достоверно выше нормы ( $P < 0,05$ ). При ХОБЛ этот показатель от нормы отличался незначительно. Несмотря на достоверные различия, данный параметр обладал малой информативностью, так как его значения перекрывались

Таблица 3.21

**Информативность признаков, определенных у пациентов с бронхолегочной патологией, не участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС (группа сравнения)**

Признак	Критерий Кульбака	Pj	n в гр. 1	n в гр. 2
Каталаза мононуклеаров	2,95	0,001	7	14
СОД макрофагов	2,68	0,002	7	14
КД макрофагов	2,45	0,004	7	14
КД нейтрофилов	2,22	0,006	7	14
ИО мононуклеаров	2,42	0,010	7	14
Перекись стим, мононуклеаров	2,30	0,012	7	15
СОД мононуклеаров	1,82	0,014	7	14
ТБК-АП макрофагов	2,29	0,015	7	14
Содержание нейтрофилов в БАЛ	1,97	0,022	7	14
КТ нейтрофилов	1,53	0,028	7	14
ИО макрофагов	1,87	0,037	7	14

*Примечания:* группа 1 — пациенты с хроническим необструктивным бронхитом; группа 2 — пациенты с хронической обструктивной болезнью легких

в широком диапазоне. Пациенты с ХОБЛ имели и более активированные нейтрофилы, в которых повышенное образование продуктов СРО липидов сочеталось с более активной генерацией перекиси водорода и резко сниженным ее стимулированным уровнем, что однозначно свидетельствовало о существенном уменьшении функциональных резервов нейтрофилов. Хотя пациентов с ХОБЛ отличала более высокая продукция перекиси водорода нейтрофилами периферической крови, нельзя говорить о четком распределении этого параметра. При колебаниях значений продукции перекиси водорода нейтрофилами у здоровых лиц от 24,6 до 39,8 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час, у 69% пациентов с ХОБЛ этот показатель превышал 60,3 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час, но у 4 он был ниже 25,0 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час. Более четко различались стимулированные уровни перекиси водорода нейтрофилами. 14 из 15 пациентов с ХОБЛ имели их меньшими 15,9 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час при нижней границе нормы 61,0 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час. У пациентов с ХНБ этот показатель колебался от 15,9 до 46,5 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час, что тоже было значительно ниже уровня здоровых лиц.

Из-за больших индивидуальных колебаний уровня генерации перекиси водорода клетками крови и макрофагами нельзя говорить о диагностической значимости этого параметра более определенно, однако общая картина — это существенное снижение стимулированного уровня перекиси водорода всеми клеточными элементами у больных ХОБЛ. При ХНБ активность СОД мононуклеаров была достоверно ниже, чем при ХОБЛ, а в альвеолярных макрофагах — наоборот. Активность каталазы мононуклеаров также была значительно ниже при ХНБ и в среднем была равна  $8,6 \pm 4,2$  ед./мг белка [при ХОБЛ —  $(19,9 \pm 4,9)$  ед./мг белка,  $P = 0,00005$ ]. При ХНБ все значения активности каталазы лежали в области значений ниже 14,8 ед./мг белка, а при ХОБЛ — выше этого значения. Несмотря на это, для ХОБЛ была характерна более высокая степень окисленности липидов мононуклеаров по сравнению с таковой при ХНБ. Интересно, что альвеолярные макрофаги данных пациентов с ХНБ и ХОБЛ не различались по активности каталазы и активность того фермента была в пределах нормы. Эти данные не свидетельствуют в пользу положения о том, что по уровню окислительного метаболизма и активности антиоксидантных ферментов мононуклеаров периферической крови можно судить об этих процессах в альвеолярных макрофагах.

Важным в диагностическом и патогенетическом плане является то обстоятельство, что существенно значимые отличия от нормальных величин были выявлены по показателям ПОЛ только для альвеолярных макрофагов, а в клетках крови они не отличались от нормы как при ХНБ, так и при ХОБЛ. Исключение составляли ТБК-АП мононуклеаров (группа здоровых —  $0,069 \pm 0,018$  нмоль/10<sup>6</sup> кл.), содержание которых было повышено и при ХНБ и при ХОБЛ (табл. 3.22).

В отличие от группы сравнения в группе ликвидаторов пациенты с ХНБ и ХОБЛ с высокой степенью информативности различались только по трем параметрам: содержание лейкоцитов в крови, ТБК-АП и активностью каталазы нейтрофилов.

Более 80% пациентов с ХОБЛ ликвидаторов имели значения каталазы нейтрофилов менее 24,5 ед./мг белка (у здоровых лиц от 21,4 до 37,8 ед./мг белка), и практически у всех с ХНБ эти значения были выше 24,5 ед./мг белка ( $J = 1,8$ ,  $P_j = 0,0128$ ). Низким значениям каталазы соответствовало высокое содержание ТБК-АП в нейтрофилах больных с ХОБЛ (табл. 3.23). При этом в нейтрофилах было отмечено более низкое

**Параметры свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы  
у пациентов с бронхолегочной патологией, не участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС  
( $M \pm SD$ )**

Признак	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)	Pt	Pu
ТБК-АП сыворотки инд., мкмоль/л	5,33 ± 2,38(7)	3,34 ± 0,94(13)	0,056	0,032
ТБК-АП мононуклеаров, нмоль/10 <sup>6</sup> кл.	0,16 ± 0,04(7)	0,39 ± 0,47(14)	0,0001	0,009
ТБК-АП макрофагов, нмоль/10 <sup>6</sup> кл.	0,46 ± 0,67(7)	0,73 ± 0,45(13)	0,302	0,011
КД нейтрофилов, ед. ОП /мг липидов	0,14 ± 0,01(7)	0,24 ± 0,08(14)	0,0008	0,0007
КД макрофагов, ед.ОП /мг липидов	1,04 ± 0,81(7)	4,54 ± 1,96(13)	0,0001	0,0007
КТ нейтрофилов, ед.ОП /мг липидов	0,05 ± 0,009(7)	0,09 ± 0,02(14)	0,0005	0,002
КТ макрофагов, ед. ОП /мг липидов	0,34 ± 0,24(7)	0,77 ± 0,39(14)	0,017	0,011
ИО мононуклеаров	0,60 ± 0,21(7)	0,74 ± 0,08(14)	0,00001	0,014
ИО макрофагов	0,51 ± 0,28(7)	0,81 ± 0,24(14)	0,022	0,014
Перекись нейтрофилов, нмоль/10 <sup>6</sup> кл. в час	35,0 ± 16,0(7)	60,7 ± 46,3(15)	0,077	0,057
Перекись нейтрофилов стим., нмоль/10 <sup>6</sup> кл. в час	23,1 ± 30,7(7)	7,4 ± 5,7(15)	0,026	0,038
Перекись мононуклеаров стим., нмоль/10 <sup>6</sup> кл. в час	26,0 ± 12,9(7)	7,9 ± 16,2(15)	0,018	0,014
Перекись макрофагов стим., нмоль/10 <sup>6</sup> кл. в час	39,4 ± 43,5(7)	9,3 ± 9,0(14)	0,099	0,138
СОД мононуклеаров, отн.ед./мг белка	3,96 ± 0,84(7)	5,16 ± 1,28(14)	0,038	0,040
СОД макрофагов, отн. ед./мг белка	5,00 ± 1,26(7)	3,07 ± 0,97(14)	0,001	0,004
Каталаза нейтрофилов, ед./мг белка	30,1 ± 3,3(7)	25,2 ± 5,0(14)	0,029	0,025
Каталаза мононуклеаров, ед./мг белка	8,6 ± 4,2(7)	19,9 ± 4,9(14)	0,00005	0,001

*Примечания:* группа 1 — пациенты с хроническим необструктивным бронхитом; группа 2 — пациенты с хронической обструктивной болезнью легких.

по сравнению с пациентами с ХНБ содержание первичных и вторичных продуктов СРО липидов — КД и КТ. Содержание КД нейтрофилов ( $0,30 \pm 0,11$  ед. ОП/мг липидов) и КТ нейтрофилов ( $0,08 \pm 0,03$  ед. ОП/мг липидов) находились в пределах нормальных величин (КД —  $0,20 \pm 0,08$  и КТ —  $0,077 \pm 0,02$  ед. ОП/мг липидов), из чего можно было бы сделать вывод об отсутствии активации СРО липидов этих клеток у больных с ХОБЛ ликвидаторов, если пользоваться только этими данными изолированно. Индексы окисленности липидов нейтрофилов и макрофагов также были ниже у пациентов с ХОБЛ.

Параметры свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы у ликвидаторов с бронхолегочной патологией ( $M \pm SD$ )

Признак	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)	Pt	Pu
ТБК-АП нейтрофилов, нмоль/10 <sup>6</sup> кл.	0,15 ± 0,05(9)	0,37 ± 0,14(19)	0,00001	0,0002
КД нейтрофилов, ед. ОП /мг	0,41 ± 0,38(9)	0,30 ± 0,11(19)	0,372	0,460
КТ нейтрофилов, ед. ОП /мг	0,21 ± 0,15(9)	0,08 ± 0,03(19)	0,024	0,0009
ИО мононуклеаров	0,86 ± 0,24(9)	0,64 ± 0,26(19)	0,045	0,029
ИО макрофагов	1,05 ± 0,10(9)	0,87 ± 0,23(17)	0,822	0,027
Перекись нейтрофилов стим., нмоль/10 <sup>6</sup> кл. в час	18,8 ± 12,1(9)	8,4 ± 6,6(20)	0,025	0,022
Супероксид нейтрофилов стим., нмоль/10 <sup>6</sup> кл. в час	25,9 ± 14,1(9)	15,2 ± 10,0(19)	0,029	0,037
Каталаза нейтрофилов, ед./мг белка	27,1 ± 8,2(9)	21,0 ± 5,6(18)	0,032	0,037
СОД нейтрофилов, отн. ед./мг белка	5,2 ± 1,4(9)	3,5 ± 1,3(18)	0,009	0,025

*Примечания:* группа 1 — пациенты с хроническим необструктивным бронхитом; группа 2 — пациенты с хронической обструктивной болезнью легких.

Пациенты из группы ликвидаторов не различались и по уровню продукции АФК альвеолярными макрофагами за счет того, что в группе с ХОБЛ половина пациентов имела почти нулевой уровень базальной продукции как супероксида, так и перекиси водорода. Обладая большим объемом информации, полученным в данном исследовании, можно рассматривать этот факт как неблагоприятный фактор, свидетельствующий об истощении субстратов для перекисного окисления липидов вследствие длительности и интенсивности процесса в предшествующий период.

На это указывает и отсутствие достоверных различий между другими изученными показателями в группах ликвидаторов с ХНБ и ХОБЛ либо более низкие их значения у пациентов с ХОБЛ. Уровень ПОЛ и состояние АОС у ликвидаторов с ХНБ соответствовал их уровню у больных ХОБЛ группы сравнения, а у ликвидаторов с ХОБЛ эти показатели не только не повышались, а даже имели тенденцию к снижению, свидетельствуя об истощении резервов клеточного метаболизма. Пациенты с ХОБЛ группы сравнения с большой степенью достоверности отличались от больных с ХНБ ликвидаторов только по четырем параметрам из 34.

По ряду параметров у ликвидаторов с ХНБ изменения были даже более глубокими, чем в группе сравнения с ХОБЛ.

Только у пациентов с ХОБЛ в группе ликвидаторов наряду с глубокими нарушениями в окислительном метаболизме наблюдалось снижение функциональной способности исследованных клеточных элементов, в частности их способности к фагоцитозу. Фагоцитарное число (ФЧ) нейтрофилов в этой группе было равно  $3,2 \pm 0,5$  (у пациентов с ХНБ в группе сравнения —  $4,0 \pm 0,6$ ,  $P < 0,001$ ), а макрофагов —  $2,5 \pm 0,7$  (у пациентов с ХНБ в группе сравнения —  $3,8 \pm 0,7$ ,  $P < 0,001$ ).

Таблица 3.24

**Информативность признаков, определенных у ликвидаторов с бронхолегочной патологией  
в зависимости от фазы заболевания**

Признак	Критерий Кульбака	Pj	n в гр. 1	n в гр. 2
Перекись макрофагов	1,89	0,013	19	6
Каталаза макрофагов	1,63	0,024	19	6
Каталаза мононуклеаров	1,59	0,041	20	7

*Примечания:* группа 1- обострение; группа 2 — ремиссия.

Для решения вопроса о влиянии на различия в уровне свободнорадикальных процессов между группами фазы заболевания был использован двухфакторный дисперсионный анализ для тех показателей, по которым были выявлены достоверные различия между группами. Этот анализ показал, что фаза заболевания (ремиссия или обострение) влияла на выявленные различия только двух исследованных показателей ТБК-АП и ИО макрофагов, а для других параметров выявленные изменения не зависели от фазы заболевания. В то же время анализ данных в зависимости от фазы заболевания показал, что в группе ликвидаторов пациенты с бронхолегочной патологией имеют информативно значимые отличия только по трем параметрам (табл. 3.24).

В группе ликвидаторов в фазу обострения 16 из 19 пациентов имели значения активности каталазы альвеолярных макрофагов ниже 11,6 ед./мг белка (нижняя граница нормы — 14,8 ед./мг белка), каталазы мононуклеаров — ниже 11,5 ед./мг белка (нижняя граница нормы — 11,5 ед./мг белка) и уровень продукции перекиси водорода альвеолярными макрофагами — выше 27,2 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час (верхняя граница нормы — 26,2 нмоль/10<sup>6</sup> кл. в час). В фазу ремиссии все пациенты имели значения данных параметров выше (для активности каталазы) или ниже (для уровня продукции перекиси водорода) указанных границ. Таким образом, можно считать, что фактор фазы заболевания существенно влияет на различия двух групп только по показателю активности каталазы альвеолярных макрофагов и мононуклеаров периферической крови и уровню продукции перекиси водорода альвеолярными макрофагами.

В группе сравнения анализ средних значений параметров показал, что большое число исследованных показателей зависит от фазы заболевания (табл. 3.25).

Если рассматривать картину в целом, можно обосновано говорить о наличии различий между исследованными параметрами в зависимости от фазы заболевания. При этом очевидна общая тенденция к восстановлению генерации стимулированных уровней АФК при снижении их базальной продукции, уменьшение степени окисленности липидов мембран клеток крови и альвеолярных макрофагов. Обращают на себя внимание два показателя. Содержание ТБК-АП сыворотки крови, индуцированное железом, было выше в фазу ремиссии, и этот уровень существенно превышал нормальные величины ( $2,2 \pm 0,3$  мкмоль/л,  $P < 0,05$ ), а при обострении заболевания этот показатель мало отличался от нормы. Этот факт еще раз указывает на то, что при более тяжелых патологических состояниях сывороточные уровни про-

**Параметры свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов группы сравнения с бронхолегочной патологией, в разные фазы заболевания ( $M \pm SD$ )**

Признак, единицы измерения	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)	Pt	Pu
ТБК-АП сыворотки инд., мкмоль/л	3,54 ± 1,19(17)	6,82 ± 2,154(3)	0,047	0,044
ТБК-АП мононуклеаров, нмоль/10 <sup>6</sup> кл.	0,34 ± 0,42(18)	0,14 ± 0,01(13)	0,075	0,034
ТБК-АП макрофагов, нмоль/10 <sup>6</sup> кл.	0,72 ± 0,55(17)	0,19 ± 0,03(13)	0,004	0,009
КД нейтрофилов, ед. ОП/мг липидов	0,22 ± 0,08(18)	0,14 ± 0,008(3)	0,003	0,050
КД макрофагов, ед. ОП/мг липидов	3,80 ± 2,23(17)	0,63 ± 0,36(3)	0,0003	0,011
КТ нейтрофилов, ед. ОП/мг липидов	0,08 ± 0,02(18)	0,05 ± 0,003(3)	0,003	0,070
КТ макрофагов, ед. ОП/мг липидов	0,69 ± 0,38(17)	0,21 ± 0,16(3)	0,051	0,034
ИО нейтрофилов	0,70 ± 0,13(18)	0,62 ± 0,02(3)	0,0001	0,247
ИО мононуклеаров	0,72 ± 0,14(18)	0,54 ± 0,11(3)	0,042	0,035
ИО макрофагов	0,76 ± 0,29(17)	0,42 ± 0,08(3)	0,003	0,026
Перекись макрофагов, нмоль/10 <sup>6</sup> кл. в час	51,4 ± 75,8(18)	5,8 ± 5,8(3)	0,032	0,056
Перекись макрофагов стим., нмоль/10 <sup>6</sup> кл. в час	11,4 ± 11,5(18)	66,9 ± 57,0(3)	0,0001	0,239
Супероксид макрофагов, нмоль/10 <sup>6</sup> кл. в час	75,1 ± 30,0(18)	26,8 ± 17,9(3)	0,015	0,031
Супероксид мононуклеаров, нмоль/10 <sup>6</sup> кл. в час	26,3 ± 11,4(19)	9,6 ± 6,0(3)	0,024	0,022
Каталаза мононуклеаров, ед./мг белка	17,5 ± 6,6(18)	8,2 ± 4,9(3)	0,032	0,050
СОД макрофагов, отн. ед./мг белка	3,46 ± 1,33(17)	5,33 ± 5,51(3)	0,029	0,050

*Примечания:* группа 1 — «обострение»; группа 2 — «ремиссия».

дуктов ПОЛ могут быть в пределах нормальных величин, что нельзя не учитывать при их анализе в диагностических и прогностических целях.

Как было показано выше, исследуемые группы значительно различались по уровню нейтрофилов в БАЛ. Оказалось, что это различие обусловлено тем, что в группе сравнения содержание нейтрофилов в БАЛ резко увеличивалось в фазу обострения, составляя в среднем  $9,5 \pm 7,8\%$  (в фазу ремиссии —  $0,67 \pm 1,15\%$ ,  $P < 0,01$ ). В группе ликвидаторов содержание нейтрофилов оставалось одинаково низким как в фазу ремиссии ( $2,5 \pm 2,7\%$ ), так и в фазу обострения ( $2,9 \pm 2,7\%$ ).

Описанные тенденции сохранялись и при анализе зависимости исследованных параметров от фазы заболевания в группе ликвидаторов с ХОБЛ. Значения практически всех показателей не зависели от фазы заболевания, то есть в фазу клинической ремиссии показатели СРО липидов, АОС, фагоцитоза, клеточного состава БАЛЖ и иммунитета у ликвидаторов с ХОБЛ не нормализовались, а оставались на уровне, характерном для обострения. К сожалению, невозможно было провести такой анализ



для больных ХОБЛ группы сравнения, так как в ней оказалось только два пациента в фазе ремиссии. Однако анализ группы в целом, как было показано выше, продемонстрировал существенные различия исследованных параметров в зависимости от фазы заболевания, особенно для макрофагов. Другими словами, у пациентов «не ликвидаторов» фаза клинической ремиссии сопровождалась нормализацией ряда очень важных параметров, характеризующих состояние СРО и АОС, а у ликвидаторов состояние свободнорадикальных процессов и антиоксидантной системы не соответствовало клинической фазе ремиссии.

Через две-три недели пребывания в клинике часть пациентов была обследована повторно по всем параметрам СРО и АОС. Динамики изученных показателей выявлено не было, и в этот период сохранялись различия между группами.

Детальный анализ корреляционных связей между исследованными параметрами в группе сравнения и ликвидаторов показал взаимозависимость между способностью клеток крови и альвеолярных макрофагов к продукции стимулированных уровней активных форм кислорода и содержанием в этих клетках продуктов СРО липидов и активности АО ферментов. Эти данные можно обобщить следующим образом. При низких значениях АО ферментов и высоком содержании первичных продуктов СРО липидов нейтрофилы и лимфоциты снижали свою способность к выработке активных форм кислорода в ответ на стимул.

Так, была выявлена достоверная отрицательная корреляция между активностью СОД макрофагов и уровнем продукции перекиси водорода в группе ликвидаторов, причем корреляционные отношения указывали на взаимосвязь параметров. То есть повышение продукции перекиси водорода макрофагами приводило к снижению активности СОД в этих клетках, но и низкий уровень активности СОД способствовал увеличению генерации перекиси водорода (табл. 3.26).

Окисленность липидов макрофагов (ИО) несомненно имела тесную отрицательную корреляцию с активностью СОД макрофагов, причем оба параметра влияли друг на друга (табл. 3.27).

Не менее интересна и положительная корреляция между ИО макрофагов и ФЧ макрофагов, подтвержденная всеми рассчитанными коэффициентами корреляции и гистограммой распределения значений. В этом случае направление связи указывало на влияние ФЧ на ИО макрофагов (табл. 3.28).

Чем активнее протекал фагоцитоз макрофагов, тем глубже были окислительные повреждения липидов макрофагов. От фагоцитоза макрофагов зависел и стимулированный уровень перекиси водорода макрофагов, параметры имели достоверную положительную корреляцию (табл. 3.29).

Таблица 3.26

**Корреляционные связи между супероксиддисмутазой ( $x$ ) и продукцией перекиси водорода ( $y$ ) альвеолярных макрофагов ликвидаторов с бронхолегочной патологией**

Коэффициент корреляции	Значение	$P$	Вывод
Пирсона	-0,607	0,0009	Признаки линейно зависимы
Спирмена	-0,678	0,0001	Признаки зависимы
Кендала	-0,507	0,0004	Признаки зависимы
Корреляционное отношение $y/x$	0,613	0,043	Признак $y$ зависит от $x$
Корреляционное отношение $x/y$	0,692	0,008	Признак $x$ зависит от $y$

Таблица 3.27

**Корреляционные связи между супероксиддисмутазой (x) и индексом окисленности (y) альвеолярных макрофагов ликвидаторов с бронхолегочной патологией**

Коэффициент корреляции	Значение	<i>P</i>	Вывод
Пирсона	-0,594	0,001	Признаки линейно зависимы
Спирмена	-0,457	0,020	Признаки зависимы
Кендала	-0,347	0,015	Признаки зависимы
Корреляционное отношение $y/x$	0,699	0,007	Признак $y$ зависит от $x$
Корреляционное отношение $x/y$	0,729	0,003	Признак $x$ зависит от $y$

Таблица 3.28

**Корреляционные связи между фагоцитарным числом (x) и индексом окисленности (y) альвеолярных макрофагов ликвидаторов с бронхолегочной патологией**

Коэффициент корреляции	Значение	<i>P</i>	Вывод
Пирсона	0,606	0,001	Признаки линейно зависимы
Спирмена	0,503	0,010	Признаки зависимы
Кендала	0,384	0,008	Признаки зависимы
Корреляционное отношение $y/x$	0,629	0,040	Признак $y$ зависит от $x$
Корреляционное отношение $x/y$	0,579	0,086	Зависимость $x$ от $y$ не обнаружена

Таблица 3.29

**Корреляционные связи между фагоцитарным числом (x) и стимулированным уровнем перекиси водорода (y) альвеолярных макрофагов ликвидаторов с бронхолегочной патологией**

Коэффициент корреляции	Значение	<i>P</i>	Вывод
Пирсона	0,568	0,003	Признаки линейно зависимы
Спирмена	0,544	0,005	Признаки зависимы
Кендала	0,420	0,004	Признаки зависимы
Корреляционное отношение $y/x$	0,712	0,007	Признак $y$ зависит от $x$
Корреляционное отношение $x/y$	0,748	0,038	Признак $x$ зависит от $y$

Впрочем, стимулированный уровень продукции перекиси водорода также оказывал влияние на активность фагоцитоза. Отрицательная корреляция ФЧ и ТБК-АП макрофагов, вероятно, была менее значима ввиду независимости этих показателей. Выявление подобных взаимосвязей тем более важно и интересно, потому что среди информативных признаков показатели фагоцитоза не встречались. А получение информации о связи структурных и функциональных нарушений чрезвычайно важно как с точки зрения изучения патогенеза, так и задач лабораторной диагностики. Следует отметить, что подобная зависимость была выявлена только для альвеолярных макрофагов группы ликвидаторов.

Анализ неустойчивых связей продемонстрировал существенные различия в корреляционных зависимостях, выявляемых у ликвидаторов и группе сравнения. При этом в группе ликвидаторов исчезали логичные с точки зрения биохимии процесса зависимости, которые в группе сравнения были очень сильны и достоверны. Например, исчезла зависимость между индексом окисленности липидов макрофагов и вторичными продуктами ПОЛ этих клеток и даже между содержанием в липидах нейтрофилов первичных и вторичных продуктов ПОЛ.

Некоторые связи в группе ликвидаторов не только исчезали или ослабевали, но и меняли свой знак. То есть, положительная связь становилась отрицательной. Например, каталаза нейтрофилов в группе сравнения была связана достоверной отрицательной корреляционной связью с вторичными продуктами ПОЛ нейтрофилов (КТ), что вполне логично. А в группе ликвидаторов эта связь уже положительная, что предполагает соответствие высокому уровню активности каталазы высокой активности протекания процессов ПОЛ нейтрофилов, что гораздо труднее поддается трактовке. Подобный анализ дает основание полагать, что процессы СРО у ликвидаторов подвергаются влиянию дополнительных факторов и взаимосвязи между процессами СРО и компонентами АОС существенно нарушены и разрегулированы, что также должно учитываться при анализе этих процессов в клинике.

При определении карбонильных групп в белках сыворотки крови пациентов с различной соматической патологией было показано существенно более высокое содержание их в группе ликвидаторов, по сравнению с группой сравнения, в которой их уровень не так резко превышал нормальные величины (табл. 3.30).

Низкую информативность сывороточных показателей интенсивности процессов СРО и потенциала АОС демонстрирует и определение общей антиоксидантной активности сыворотки крови.

Таблица 3.30

**Содержание карбонильных групп в белках сыворотки крови у пациентов с различной соматической патологией, участвовавших и не участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС (мкмоль/мг белка) ( $M \pm SD$ )**

Длина волны	Группа 1	Группа 2	Группа 3
363	15,9 ± 2,7	46,3 ± 8,2*	65,9 ± 9,2**
274	29,5 ± 6,3	40,0 ± 2,5*	161,8 ± 43,6**

*Примечания:* группа 1 — здоровые лица; группа 2 — группа сравнения; группа 3 — ликвидаторы; \* статистически достоверные различия по сравнению с 1-й группой; \*\* статистически достоверные различия со 2-й группой.

При колебаниях нормальных значений АОА от 1,33 до 1,83 ммоль/л у пациентов с бронхолегочной патологией из группы сравнения она составила в среднем  $1,77 \pm 0,27$  ммоль/л, а в группе ликвидаторов —  $1,74 \pm 0,34$  ммоль/л. Ни у одного пациента не было определено АОА сыворотки ниже нормы, и это в то время, как в клетках крови и альвеолярных макрофагах была резко снижена активность антиоксидантных ферментов, а в мембранах клеток были выражены окислительные повреждения.

Свободнорадикальные процессы активно изучаются и при бронхолегочной патологии, и при воздействии на организм неблагоприятных факторов внешней среды. Однако выводы подобных исследований в основном указывают на патогенетическое значение выявленных нарушений и редко делаются попытки увязать дисбаланс между образованием свободных радикалов и антиоксидантами с клиническими проявлениями заболевания. Для успешного использования методов оценки окислительного стресса в клинической практике очень важно иметь информацию об общих принципах и критериях как выбора наиболее информативных показателей, так и для корректной интерпретации полученных результатов. Например, в нашем исследовании были выявлены существенные информационно значимые различия между группами «ликвидатор» и «неликвидатор» у пациентов с бронхолегочной патологией по уровню ТБК-АП и активности каталазы альвеолярных макрофагов. Дальнейший анализ показал, что эти различия обусловлены фазой заболевания. То есть значительно более низкие значения активности каталазы и более высокие значения уровня ТБК-АП в альвеолярных макрофагах ликвидаторов определяются только в фазу обострения заболевания, и результат сравнения этих показателей между группами будет зависеть от количества больных с обострением в данной группе. Этот факт несколько снижает возможности указанных параметров для использования их в качестве маркеров выраженности окислительного стресса у пациентов, имеющих в анамнезе радиационный фактор. Во всяком случае, в подобных исследованиях неизменным условием становится необходимость установления влияния различных факторов на динамику изменений параметров СРО и АОС и полученные сведения должны использоваться при трактовке результатов исследования.

Обобщая полученные результаты, прежде всего следует обратить внимание на четкие различия в степени выраженности окислительного стресса между больными ХНБ группы сравнения и группы ликвидаторов. Характерные для ликвидаторов гиперпродукция АФК лейкоцитами периферической крови и альвеолярными макрофагами, существенно повышенная степень окисленности липидов и окислительной деструкции белков, дефицит ферментов антиоксидантной защиты свидетельствуют о разрушительном действии окислительного стресса на внутренние среды организма этой группы больных. Наиболее слабым звеном в данном случае оказывается система альвеолярных макрофагов. В сущности, уровень окислительного стресса у ликвидаторов с ХНБ соответствует его уровню при ХОБЛ в этой группе больных. При этом альвеолярные макрофаги в значительной степени теряют свою функциональную активность и способность отвечать на контакт с антигеном выработкой бактерицидных АФК. В отличие от группы ликвидаторов у больных с ХНБ группы сравнения показатели окислительного стресса лейкоцитов периферической крови не отличались от нормы, а степень окисленности липидов была даже снижена.

Одним из факторов формирования ХНБ может быть активирование альвеолярных макрофагов, незначительная потеря ими функциональной активности. Различия между этими группами в значительной степени стираются у больных с ХОБ. В этой же группе пациентов отсутствует нормализация СРО процессов в фазу клинической ремиссии, что делает исследование состояния процессов СРО и АОС необходимым инструментом для контроля за наступлением фазы истинной ремиссии заболевания. Причиной этого может стать вторичная активация свободнорадикальных процессов вследствие развития обструкции бронхов и сопутствующих патофизиологических реакций. Однако отличительной чертой ликвидаторов с ХОБЛ является полная потеря активности ферментативных систем, ответственных за образование АФК более чем у половины больных, что свидетельствует о тенденции к увеличению неактивного пула иммунокомпетентных клеток у этой категории больных. Полученные результаты, согласуются с данными В.П. Мищенко и соавт. (1993), которые отмечали сниженный уровень пероксидации в крови и интенсивности дыхательного взрыва активных нейтрофилов у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС через 5 лет. Ослабление активности нейтрофилов, а также мононуклеаров и АМ может быть связано с изменениями в структуре ДНК.

Результаты данного исследования также указывают на высокую информативность показателей окислительного стресса в нейтрофилах периферической крови, особенно в группе ликвидаторов. Повышенные уровни образования свободнорадикальных продуктов в липидах клеточных мембран этих клеток и низкая активность в них антиоксидантных ферментов сочетаются с резким снижением содержания нейтрофилов в БАЛ, что, возможно, и определяет ослабление механизмов неспецифической защиты при бронхолегочной патологии у ликвидаторов. В настоящий момент мы не имеем достаточно данных, позволяющих говорить о причинно-следственной связи этих двух явлений. Тем не менее можно предположить, что изменение структуры клеточной поверхности нейтрофилов вследствие окислительных повреждений препятствует притоку этих клеток в очаг воспаления и реализации их защитной функции. Возможна и другая трактовка, предполагающая снижение нейтрофилов в БАЛ как защиту от дополнительного повреждения структур легочной ткани АФК, генерируемыми этими клетками. Очевидно, что нейтрофил является перспективным объектом для изучения окислительного метаболизма при бронхолегочной патологии и особенно у пациентов с радиационным воздействием в анамнезе.

Об этом свидетельствуют и результаты исследования, проведенного нами совместно с I. Emerit (1997) по определению в сыворотке крови 88 ликвидаторов с различной соматической патологией кластогенных факторов и сопоставлению их уровня с выраженностью окислительного стресса, определенного по параметрам СРО и АОС (табл. 3.31).

Из данных таблицы видно, что 95% ликвидаторов имели в сыворотке крови резко повышенный уровень кластогенных факторов. Параллельно у 97% — определялся резко повышенный уровень продукции супероксида нейтрофилами периферической крови, у 85 и 82% — сниженный уровень восстановленного глутатиона эритроцитов и активности СОД нейтрофилов. Кластогенные факторы могут приводить к повреждению генетического аппарата клетки, их образование опосредовано супероксидным радикалом. В свою очередь, сами кластогенные факторы способны

Таблица 3.31

**Биомаркеры окислительного стресса у здоровых лиц и пострадавших  
при ликвидации аварии на ЧАЭС ( $M \pm SD$ )**

Показатели	Группа 1	Группа 2	Количество патологических результатов
Кластогенные факторы, %	$0,80 \pm 1,10$	$11,0 \pm 1,24$	95%
Супероксид нейтрофилов, нмоль/ $10^6$ кл. в час	$20,2 \pm 4,7$	$64,3 \pm 28,1$	97%
Супероксид мононуклеаров, нмоль/ $10^6$ кл. в час	$11,8 \pm 3,9$	$35,1 \pm 21,6$	79%
Перекись нейтрофилов, нмоль/ $10^6$ кл. в час	$32,2 \pm 7,6$	$103,6 \pm 69,8$	75%
Перекись мононуклеаров, нмоль/ $10^6$ кл. в час	$18,3 \pm 3,4$	$23,6 \pm 29,5$	42%
СОД нейтрофилов, отн. ед./мг белка	$4,2 \pm 0,5$	$2,36 \pm 0,39$	82%
СОД эритроцитов, отн.ед./мг белка	$2,6 \pm 1,1$	$4,8 \pm 1,8$	40%
Глутатион восст. эритроцитов, мкмоль/мл	$3,0 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,7$	85%

*Примечания:* группа 1 — здоровые лица; группа 2 — «ликвидатор». Патологические результаты определялись как выходящие за пределы  $\pm 2SD$  от контроля.

побуждать клетки крови к продукции супероксида. Таким образом, определение супероксидного радикала нейтрофилами периферической крови является не только маркером окислительного стресса, а может служить признаком возможного образования в крови кластогенных факторов, оказывающих на клеточный метаболизм неблагоприятное воздействие. Этот показатель может оказаться очень интересным для клинической лабораторной диагностики, так как кластогенные факторы образуются не только при радиационно-индуцированных патологических состояниях, но и при аутоиммунных заболеваниях, при ВИЧ-инфицировании, могут рассматриваться как фактор риска канцерогенеза.

Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют разнообразные перспективы использования параметров окислительного стресса в клинической лабораторной диагностике при соматической патологии ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и у пациентов с бронхолегочной патологией.

### *Литература*

*Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии.* —1987. — Т.33, № 1. — С. 118–122.

*Генкин А.А.* Новая информационная технология анализа медицинских данных. — СПб.: Политехника, 1999. — 191 с.

*Меньщикова Е.Б.* Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.

Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А. Значение нарушений негазообменных функций легких в развитии патологии // Пульмонология. — 1993. — № 2. — С. 30–36.

Тельнов В.И. Метаболический статус у людей, подвергшихся хроническому профессиональному облучению в малых дозах // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 1994. — Т. 39, № 5. — С. 39–43.

Цыб А.Ф., Каплан М.А., Манаев И.В. и др. Диагностика и лечение заболеваний внутренних органов у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Всеросс. конф. «Радиоэкологические, медицинские и социально-экономические последствия аварии на Чернобыльской АЭС»: Тез. докл. — М., 1995. — С. 101.

Шантырь И.И., Астафьев О.М., Мухина Н.А., Макарова Н.В. Эпидемиологическая характеристика состояния здоровья ликвидаторов // Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения (Руководство для врачей) / Изд. 2-е, перераб. и доп., под ред. профессора С.С. Алексанина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. — С. 30–51

Шарпатый В.А. О свободнорадикальных механизмах радиационной модификации сахарного фрагмента ДНК // Радиационная биология. — 1997. — Т. 37, Вып. 4. — С. 508–510.

Aebi H. Catalase in vitro // Methods. Enzymol. — 1984. — Vol. 2, N 9. — P. 673–684.

Anticevich S.Z., Hughes J.M., Black J.L., Armour C.L. Induction of hyperresponsiveness in human airway tissue by neutrophils—mechanism of action // Clin. Exp. Allergy — 1996 — Vol. 26 — P. 549–556.

Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // Biochemie — 1975 — Vol. 57, №5. — P. 657–660.

Garcia-Palmieri M.R. The endothelium in health and in cardiovascular disease // Proc. Roy. Health Sci. J. — 1997. — Vol. 162. — P. 136–141.

Hiltermann T.J.N., Peters E.A., Alberts B., Kwikkers K. et al. Ozone-induced airway hyperresponsiveness in patients with asthma: role of neutrophils-derived serine proteinases // Free Radic. Biol. Med — 1998 — Vol. — 24. — P. 952–958.

Lee Kum-Tatt, Tan It-Koon. A new colorimetric method for the determination of glutathione in erythrocytes // Clinica Chimica Acta — 1974 — Vol. 53, №2 — P. 153–161.

Moison R.M. Induction of lipid peroxidation of pulmonary surfactant by plasma preterm babies // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 79–82.

Neyfakh E.A., Alimbekova A.J., Ivanenko G.F. Radiosensitive monitoring and antioxidant treatment of chronic low-dose radiogenic lipoperoxidic pathologies for Chernobyl-toched children // International conference «Diagnosis and treatment of radiation injury». — Rotterdam, 1998 — P. 107.

Pick A., Keisari Y. Superoxide anion and hydrogen peroxide production by chemically elicited peritoneal macrophages // Cellular. Immunol. — 1981. — Vol. 59. — P. 301–308.

Smith L.J., Shamuddin M., Sporn P.H.S., Denenberg M. Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma // Free Radic. Biol. Med. — 1997. — Vol. 22 — P. 1301–1307.

Vozenin-Brotons M. C., Geffrotin C., Sivan V., Tricaud Y. et al., Regression of radiation-induced fibrosis by superoxide dismutase // International conference diagnosis and treatment of radiation injury. — Rotterdam, 1998 — P. 59

Zastawny T.H., Czerwinska B., Drzewiecka B., Olinski R. Radiation-induced oxidative DNA damage and its repair in nuclear matrix-associated DNA and in bulk DNA in hepatic chromatin of rat upon whole-body  $\gamma$ -irradiation // Free Radic. Biol. Med. — 1997. — Vol. 22 — P. 101–107.

### **3.4. НОВЫЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС**

Последние 2–3 десятилетия наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Yusuf S. et al., 2001). Это обусловлено увеличением частоты метаболического синдрома — совокупности



сердечно-сосудистых факторов риска (гипертензия, абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, нарушения углеводного обмена), имеющих единую патологическую основу — инсулинорезистентность (Reaven G.M., 1988).

В России, по данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, распространенность метаболического синдрома составляет около 20% (Mamedov M.N. et al., 2007). Однако среди ликвидаторов, госпитализированных на кардиологическое отделение ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, распространенность метаболического синдрома достигает 75%. Это отчасти может быть обусловлено немолодым возрастом ликвидаторов, который в среднем составляет 61 год. В этом возрасте, как правило, уже проявляются типичные факторы риска, среди которых — гиподинамия, неправильное питание и длительное курение. Эти факторы, наряду с генетической предрасположенностью, а также комплексом специфических факторов воздействия радиационной аварии, способствуют развитию метаболического синдрома у ликвидаторов. Метаболический синдром, как правило, возникает значительно раньше будущих болезней в их развернутых клинических проявлениях. Поэтому своевременная диагностика и лечение этого состояния приводят к значительному улучшению, а зачастую и к полному устранению его симптомов и вызванных им сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследования последних двух десятилетий показали, что метаболический синдром представляет собой состояние с чрезвычайно разнообразными клиническими и биохимическими проявлениями. Помимо классических компонентов, с этим синдромом связан целый ряд других обменных нарушений, среди которых — повышение концентрации наташак в плазме крови неэтерифицированных жирных кислот (Delague J., Magnan C., 2007), мочевой кислоты (гиперурикемия) (Borges R.L. et al., 2010), лептина (гиперлептинемия) и снижение концентрации адипонектина (гипоадипонектинемия) (Дедов И.И. и др., 2005). В последние годы важную роль в происхождении метаболического синдрома приобретает также *избыточное употребление в пищу фруктозы* (Gaby A.R., 2005; Johnson R.J. et al., 2007), что может способствовать развитию гиперфруктоземии (повышение концентрации фруктозы в плазме крови наташак). Эти обменные нарушения могут послужить дополнительными лабораторными маркерами метаболического синдрома.

### *Гиперфруктоземия*

За последние три десятилетия употребление в пищу фруктозы в форме моносахарида (не учитывая фруктозу, содержащуюся во фруктах и овощах) резко увеличилось (в 80 раз!) и в настоящее время составляет около 9% от всех потребляемых калорий в сутки (Gaby A.R., 2005). В период с 1970 по 2000 г. употребление сиропов с фруктозой увеличилось с 0,23 до 28,3 кг в год (Elliot S.S. et al., 2002) (рис. 3.7).

В результате недавно выполненного М.В. Vos и соавт. (2008) анализа данных исследования NHANES III, проведенного в период с 1988 по 1994 г. и включавшего 21 483 взрослых и детей старше 2 лет, было установлено, что среднее употребление фруктозы составляет 54,7 г/день и составляет 10,2% от общей калорийности потребляемой пищи (по сравнению с периодом 1977–1978 гг. — 37 г/день, или 8% от общей калорийности). Самым крупным источником фруктозы являются безалкогольные напитки с сахаром (30%), затем продукты из зерна (включая готовые продукты пи-

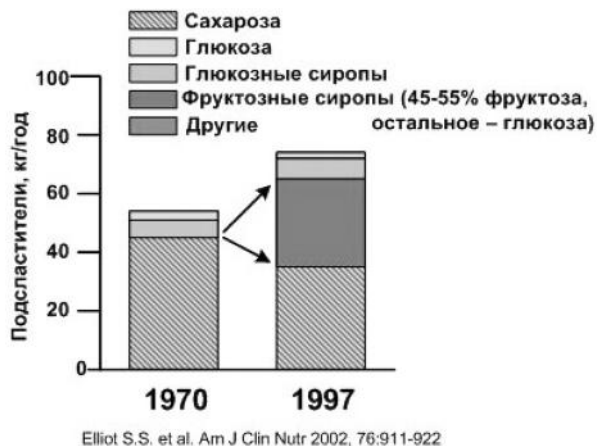


Рис. 3.7. Ежегодное употребление углеводов в США (1970–1997 гг.)

тания, такие как торты, пироги и закуски, наряду с хлебом и кашами) (22%), фрукты и фруктовые соки (19%) и, наконец, сладости (10,8%) (Vos M.B. et al., 2008). Следует заметить, что потребление фруктозы из натуральных источников — фруктов и овощей, составляет лишь 15 г/день (Gaby A.R., 2005).

Увеличение употребления в пищу фруктозы, прежде всего в виде сахарозы и глюкозо-фруктозных сиропов, является, по мнению некоторых ученых, главной причиной наблюдаемого увеличения частоты метаболических нарушений и эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний (Johnson R.J. et al., 2007; Elliot S.S. et al., 2002; Schulze M.B. et al., 2004; Bray G.A. et al., 2004).

Фруктоза входит в состав сахарозы и сиропов с высоким содержанием фруктозы, которые широко используются в кондитерской промышленности, приготовлении напитков, выпечки, сладостей, консервированных фруктов, джемов, мороженого, йогуртов, творожных масс и т. д. Традиционно употребление фруктозы считалось полезным, особенно для больных с сахарным диабетом, поскольку ее проникновение в клетку осуществляется без участия инсулина, умеренное употребление фруктозы не нарушает гомеостаза глюкозы, по крайней мере в течение ближайшего времени после ее приема, а продукты питания, содержащие фруктозу, обладают меньшим гликемическим индексом, чем продукты с глюкозой. Действительно, относительно небольшие количества фруктозы, встречающиеся в норме во фруктах и овощах, не оказывают отрицательного влияния на организм. Однако в настоящее время вместе со многими продуктами питания люди употребляют зачастую чрезмерные количества фруктозы, что, как оказалось, приводит к развитию многочисленных неблагоприятных эффектов.

Между метаболическими эффектами употребления сахарозы и глюкозо-фруктозных сиропов мало различий (Fulgoni V., 2008), поскольку их состав сходен. Длительное избыточное употребление фруктозы (или сахарозы) способствует развитию и прогрессированию целого ряда характерных для метаболического синдрома обменных нарушений и заболеваний, таких как сахарный диабет и его осложнения,

атеросклероз, ожирение, гипертензия, гипертриглицеридемия, неалкогольная жировая болезнь печени, гиперурикемия (Gaby A.R., 2005; Nakagawa T. et al., 2006). Это было продемонстрировано как в эксперименте на животных (грызунах) (Elliott S.S. et al., 2002; Nakagawa T. et al., 2005, 2006), так и в непродолжительных исследованиях на здоровых добровольцах (Lk K. et al., 2006; Perez-Pozo S.E., 2010]. Стоит отметить, что кормление крыс глюкозой или крахмалом не вызывало развитие метаболического синдрома (Nakagawa T. et al., 2006).

Объяснение неблагоприятного влияния фруктозы кроется в особенностях ее метаболизма. Повышенное содержание фруктозы в пище приводит к увеличению активности фруктокиназы — фермента, катализирующего превращение фруктозы во фруктозо-1-фосфат при участии АТФ. Это приводит к быстрому накоплению фруктозо-1-фосфата в печени, истощению «запасов» АТФ и неорганического фосфора и накоплению АМФ. Низкий уровень неорганического фосфора и накопление АМФ стимулируют активность АМФ-деаминазы, что приводит к усиленному распаду АМФ до мочевой кислоты и развитию гиперурикемии. Образующиеся в процессе метаболизма фруктозы глицеральдегид-3-фосфат и дигидроксиацетонфосфат являются субстратами для синтеза жирных кислот, триглицеридов и глюкозы. В итоге избыточное употребление в пищу фруктозы приводит к повышению концентрации в плазме не только фруктозы, но и мочевой кислоты, глюкозы, неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), триглицеридов и богатых триглицеридами липопротеинов, что наблюдается при метаболическом синдроме.

Степень неблагоприятного воздействия фруктозы на организм человека определяется количеством поглощенной фруктозы и индивидуальной переносимостью. Даже у самого здорового человека может наблюдаться негативное влияние огромных количеств фруктозы, присутствующей в некоторых западных диетах. У тех же, у кого имеется генетическое или приобретенное нарушение метаболизма фруктозы, даже относительно небольшое увеличение употребления этого углевода в пищу будет оказывать неблагоприятное влияние на организм.

Концентрация фруктозы в плазме крови натощак у здоровых людей составляет обычно не более 1 мг/дл или не более 0,03 ммоль/л (Cook G.C., 1971; Хмелевский Ю.В., 1987). При поглощении чистой фруктозы она плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте и практически полностью поглощается печенью — концентрации в периферической крови составляют 0,01 ммоль/л (Brau G.A. et al., 2007). После пероральной нагрузки фруктозой в дозе от 18 г (0,25 г/кг массы тела) (Macdonald I. et al., 1978) до 100 г (Bohannon N.V. et al., 1980) средняя концентрация фруктозы в плазме или сыворотке увеличивается в зависимости от нагрузочной дозы в пределах от 4,5 мг/дл до 13 мг/дл, достигая максимума через 30–60 мин после нагрузки. По некоторым данным, постпрандиальное увеличение концентрации фруктозы в плазме может достигать 1,0 ммоль/л и более (Nuttunen J.K., 1971). Такое повышение концентрации фруктозы в сыворотке после нагрузки фруктозой или сахарозой, вероятно, обусловлено неспособностью кишечных и печеночных ферментов полностью метаболизировать такое количество фруктозы. Кроме того, имеются данные, что при длительном избыточном употреблении фруктозы увеличивается количество переносчиков фруктозы в кишечной стенке, что способствует более интенсивному всасыванию фруктозы. Поэтому избыточное употребление фруктозы в пищу может способствовать развитию гиперфруктоземии натощак.

Определение концентрации фруктозы в плазме крови у ликвидаторов, госпитализированных на кардиологическое отделение ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в 2009–2010 гг., проводилось колориметрическим методом (референтные значения:  $<0,03$  ммоль/л (Хмелевский Ю.В., 1987) на многофункциональном фотометре «Victor2™» (Perkin Elmer, Финляндия) с использованием набора для определения фруктозы (BioVision, США).

У ликвидаторов с метаболическим синдромом гиперфруктоземия натощак выявлялась в 88,6% случаев, а у ликвидаторов без метаболического синдрома — в 47,1% случаев. Эти цифры свидетельствуют о довольно высокой распространенности гиперфруктоземии натощак у ликвидаторов, особенно при наличии метаболического синдрома.

Концентрация фруктозы в плазме крови у ликвидаторов с метаболическим синдромом варьирует в широких пределах: в выборке ликвидаторов с метаболическим синдромом, обследованных на кардиологическом отделении ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в 2009–2010 гг., этот показатель колебался от 0,01 до 4,4 ммоль/л. Средняя концентрация фруктозы натощак составила  $[(0,48 \pm 0,77)$  ммоль/л,  $N = 70$ ], что в 4 раза больше, чем у ликвидаторов без метаболического синдрома  $[(0,11 \pm 0,14)$  ммоль/л,  $N = 20$ ] и в 16 раз выше нормальных показателей. При этом стоит отметить, что у ликвидаторов с метаболическим синдромом, старающихся придерживаться гипоуглеводной диеты, средняя концентрация фруктозы в плазме крови в среднем меньше  $[(0,39 \pm 0,45)$  ммоль/л,  $N = 18$ ], чем у ликвидаторов, которые не соблюдают диету  $[(0,92 \pm 1,07)$  ммоль/л,  $N = 27$ ]. Более высокая частота гиперфруктоземии и достоверно более высокие концентрации фруктозы у ликвидаторов с метаболическим синдромом, по сравнению с ликвидаторами, у которых отсутствует это заболевание, могут косвенно свидетельствовать об избыточном употреблении фруктозы в пищу.

Концентрация фруктозы в плазме крови натощак у ликвидаторов достоверно коррелирует с систолическим АД ( $P < 0,01$ ,  $N = 90$ ), концентрацией глюкозы через 60 мин ( $P < 0,001$ ,  $N = 50$ ) и 120 мин. ( $P < 0,001$ ,  $N = 50$ ) после перорального приема 75 г глюкозы. Взаимосвязь между исходной (базальной) концентрацией фруктозы натощак и постпрандиальными концентрациями глюкозы (через 60 и 120 мин после нагрузки 75 г глюкозы) может косвенно свидетельствовать о неблагоприятном влиянии избыточного употребления фруктозы на гомеостаз глюкозы.

Недавно было продемонстрировано, что употребление крысами в течение 3 нед пищи, содержащей 10% фруктозы, приводит к снижению массы  $\beta$ -клеток с увеличением количества апоптотических клеток, а также повышению глюкозо-стимулированного высвобождения инсулина в островках. Эти изменения приводят к увеличению секреции инсулина, несмотря на значимое снижение количества  $\beta$ -клеток, что приводит к гиперинсулинемии, нарушению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности (Maiztegui V.J. et al., 2009). Употребление в пищу здоровыми добровольцами фруктозы в дозе 3 г/кг массы тела в день (увеличение общей калорийности пищи на 25%) способствует развитию инсулинорезистентности уже через 6 дней (Faeh D., 2005). Употребление в пищу здоровыми молодыми добровольцами 1000 лишних калорий в виде фруктозы (большие количества) в течение 1 недели вызывает снижение связывания инсулина с рецептором, чувствительность к инсулину

и развитию инсулинорезистентности по сравнению с употреблением таких же количеств глюкозы (Beck-Nielsen H. et al., 1980). Таким образом, если употребление фруктозы чрезмерное или если приводит к избыточному употреблению калорий, то это оказывает неблагоприятное влияние на гомеостаз глюкозы.

Употребление как фруктозы (Brown C.M. et al., 2008), так и сахарозы (Raben A. et al., 2002) приводит к быстрому повышению АД. Повышение АД наблюдалось у здоровых взрослых, употреблявших пищу, содержащую 33% сахарозы в течение 6 нед, однако при употреблении пищи, содержащей 5% и 18% сахарозы этого не наблюдалось (Israel K.D. et al., 1983). Выявленная у ликвидаторов, госпитализированных на кардиологическое отделение ФГУЗ ВЦЭРМ им А.М. Никифорова МЧС России, взаимосвязь между исходной (базальной) концентрацией фруктозы натощак у ликвидаторов и уровнем систолического АД может косвенно свидетельствовать о неблагоприятном влиянии избыточного употребления фруктозы на артериальное давление у этой категории больных.

На наличие неблагоприятных метаболических последствий в результате избыточного употребления фруктозы также указывают данные проведенного у 55 ликвидаторов с метаболическим синдромом перорального сахарозотолерантного теста (нагрузка — 150 г сахарозы). Через 120 мин после нагрузки наблюдалось достоверное снижение концентрации в плазме крови неэтерифицированных жирных кислот [до нагрузки —  $(0,44 \pm 0,18)$  ммоль/л, после нагрузки —  $(0,12 \pm 0,07)$  ммоль/л,  $P < 0,001$ ], достоверное увеличение концентрации в плазме крови мочевой кислоты [до нагрузки —  $(391 \pm 71)$  мкмоль/л, после нагрузки —  $(410 \pm 72)$  ммоль/л,  $P < 0,001$ ], глюкозы [до нагрузки —  $(6,0 \pm 1,6)$  ммоль/л, после нагрузки —  $(7,5 \pm 3,6)$  ммоль/л,  $P < 0,001$ ] и инсулина [до нагрузки —  $(9,6 \pm 7,3)$  мМЕ/мл, после нагрузки —  $(48,7 \pm 38,5)$  мМЕ/мл,  $P < 0,001$ ]. Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови в данном случае обусловлено активацией распада пуринов на фоне избыточного поступления и активного метаболизма фруктозы после нагрузки сахарозой (так как в процессе гидролиза в кишечнике сахароза расщепляется на фруктозу и глюкозу). Снижение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови через 2 ч после приема сахарозы обусловлено повышением в ответ на нагрузку концентрации инсулина, который обладает антилиполитическим эффектом.

Таким образом, исследование концентрации фруктозы в плазме крови натощак может проводиться для выявления гиперфруктоземии, которая свидетельствует об избыточном употреблении фруктозы в пищу, а также о возможном наличии нарушений углеводного обмена.

### *Гиперурикемия*

Зачастую у пациентов с метаболическим синдромом, наряду с общепризнанными его компонентами, выявляется такой симптом, как гиперурикемия. Гиперурикемия является, с одной стороны, фактором риска развития подагры и/или нефролитиаза, с другой стороны — результаты проведенных в последние годы многочисленных эпидемиологических исследований указывают на значимую роль гиперурикемии как фактора риска в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (Fang J., Alderman M.H., 2000; Mellen P.V. et al., 2006; Feig D.I. et al., 2008; Kim S.Y. et al., 2009, 2010; Chen J.H. et al., 2009). Мочевая кислота — независимый фактор ожирения (Masuo K. et al., 2003) и гиперинсулинемии (Ford E.S. et al., 2007).

Повышение концентрации мочевой кислоты в крови приводит к развитию гиперлипидемии, в особенности гипертриглицеридемии, оксидативному стрессу и увеличению адгезии и агрегации тромбоцитов, а также способствует развитию эндотелиальной дисфункции за счет снижения синтеза оксида азота и нарушения пролиферации эндотелия (Zoccali C. et al., 2006), что со временем приводит к повышению артериального давления, развитию и прогрессированию атеросклероза.

Доказана взаимосвязь гиперурикемии и компонентов метаболического синдрома и выдвигается гипотеза о возможной ключевой роли повышенных концентраций мочевой кислоты в патогенезе метаболического синдрома (Nakagawa T. et al., 2006). В последних рекомендациях экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009) гиперурикемия не относится к основным критериям метаболического синдрома. Однако в критериях диагностики метаболического синдрома Американского колледжа эндокринологии (ACE, 2003) гиперурикемия является одним из основных критериев, поскольку довольно часто встречается при МС.

Недавно на крысах было продемонстрировано, что снижение концентрации мочевой кислоты может в значительной степени предотвращать развитие компонентов метаболического синдрома, вызванных употреблением фруктозы, включая повышение массы тела, гипертриглицеридемию, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность и гипертензию (Nakagawa T. et al., 2006).

Определение концентрации мочевой кислоты у ликвидаторов (референтные значения для мужчин: 140–420 мкмоль/л) проводилось колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Synchron CX9 Pro» (Beckman-Coulter International, США) с использованием набора для определения мочевой кислоты \*RI\* CX/LX (Beckman-Coulter International, США). Среди ликвидаторов с метаболическим синдромом, госпитализированных на отделение кардиологии ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в 2007–2010 гг., гиперурикемия выявлялась в 3 раза чаще (35,2%), чем у ликвидаторов без метаболического синдрома (11,6%). Средние концентрации мочевой кислоты в плазме крови были в пределах нормальных значений, однако у ликвидаторов с метаболическим синдромом этот показатель находился в пределах верхнего квартиля [(390 ± 83) ммоль/л, N = 230] и был достоверно выше, чем у ликвидаторов без метаболического синдрома [(345 ± 67) ммоль/л, N = 70] ( $P < 0,001$ ). Концентрация мочевой кислоты у ликвидаторов с метаболическим синдромом колебалась в пределах от 153 до 610 мкмоль/л.

Экскреция мочевой кислоты как у ликвидаторов с метаболическим синдромом [(4,75 ± 1,97) ммоль/сут, N = 210], так и у ликвидаторов без метаболического синдрома [(4,13 ± 1,48) ммоль/сут, N = 60] в среднем была в пределах нормы (референтные значения: 4,0 — 6,0 ммоль/сут), однако у ликвидаторов с метаболическим синдромом этот показатель был достоверно выше ( $P < 0,05$ ) и колебался в пределах от 1,2 до 15,3 ммоль/сут. Однако снижение суточной экскреции мочевой кислоты (гипоурикозурия) у ликвидаторов с метаболическим синдромом встречалась в 35% случаев, что в 2 раза превышало аналогичный показатель у ликвидаторов без метаболического синдрома (17,4%).

В результате корреляционного анализа у ликвидаторов выявлены достоверные положительные корреляционные связи между концентрацией мочевой кислоты в плазме крови натощак и индексом массы тела ( $P < 0,001$ , N = 300), окружностью



талии ( $P < 0,001$ ,  $N = 300$ ), концентрацией инсулина натощак ( $P < 0,001$ ,  $N = 300$ ), индексом НОМА-IR ( $P < 0,001$ ,  $N = 300$ ), концентрацией триглицеридов ( $P < 0,001$ ,  $N = 300$ ), ХС-ЛПОНП ( $P < 0,001$ ,  $N = 300$ ) и лептина ( $P < 0,001$ ,  $N = 300$ ) и отрицательная корреляционная связь между концентрациями натощак в плазме мочевой кислоты и ХС-ЛПВП ( $P < 0,001$ ,  $N = 300$ ).

При наличии же метаболического синдрома наблюдаются дополнительные положительные корреляции между концентрацией мочевой кислоты в плазме крови и концентрацией неэтерифицированных жирных кислот ( $P < 0,05$ ,  $N = 175$ ), апопротеина В ( $P < 0,05$ ,  $N = 64$ ), С-реактивного белка ( $P < 0,05$ ,  $N = 178$ ), показателем перекисного окисления липидов ПОЛсп. ( $P < 0,01$ ,  $N = 117$ ) и микроальбуминурией ( $P < 0,05$ ,  $N = 174$ ).

Выявленные взаимосвязи между концентрацией мочевой кислоты в плазме крови и основными компонентами метаболического синдрома могут свидетельствовать о патогенетической роли мочевой кислоты в развитии метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Исследование концентрации мочевой кислоты в плазме с целью выявления гиперурикемии целесообразно проводить всем пациентам с метаболическим синдромом.

#### ***Повышенные концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови***

Важную роль в патогенезе метаболического синдрома и инсулинорезистентности играют неэтерифицированные жирные кислоты. В крупных эпидемиологических исследованиях последних лет показано, что повышение концентрации этих субстанций в плазме является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, независимым фактором риска гипертензии и внезапной смерти. Повышение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме наблюдается при атеросклерозе, остром инфаркте миокарда, сахарном диабете, ожирении, гипертензии и очень часто при метаболическом синдроме (Цветкова М.В. и др., 2010).

НЭЖК нарушают передачу сигнала инсулина в клетку, что приводит к развитию инсулинорезистентности, нарушают синтез оксида азота в сосудистой стенке, что приводит к вазоконстрикции, развитию эндотелиальной дисфункции и повышению артериального давления, а также способствуют активации процессов воспаления и атерогенеза (рис. 3.8).

Экспериментальное снижение изначально высоких концентраций неэтерифицированных жирных кислот в плазме приводит к значительному уменьшению их неблагоприятных эффектов: повышается чувствительность тканей к действию инсулина, улучшаются гликемические показатели.

Одной из главных причин повышения концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови при метаболическом синдроме является абдоминальное (синонимы: центральное, висцеральное, андройдное) ожирение. Интраабдоминальные адипоциты (сальника, брыжейки и экстраперитонеального жира) имеют большую плотность  $\beta_3$ -адренорецепторов, рецепторов к кортикостероидам и катехоламинам и относительно меньшую плотность  $\beta_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину по сравнению с адипоцитами подкожной жировой клетчатки. Это определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому



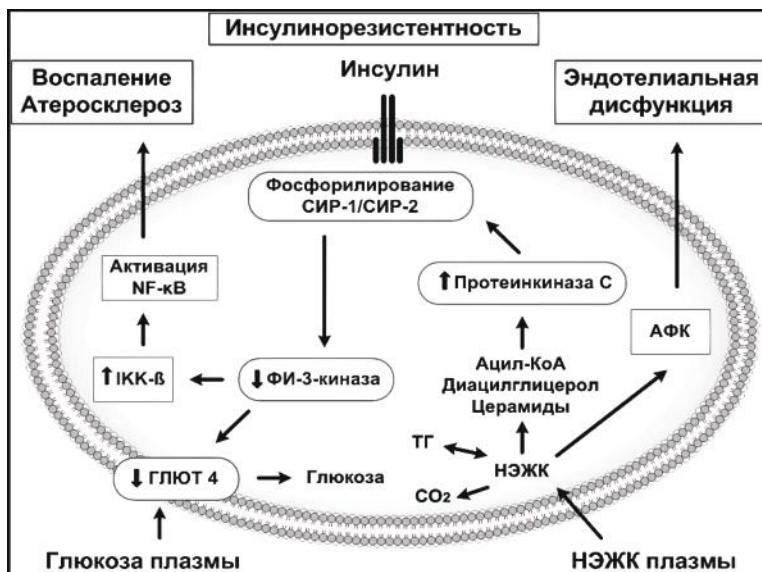


Рис 3.8. Неблагоприятные эффекты НЭЖК:

АФК — активные формы кислорода; ГЛЮТ 4 — переносчик глюкозы; НЭЖК — неэтерифицированные жирные кислоты; СИР — субстрат инсулинового рецептора; ТГ — триглицериды; ФИ-3-киназа — фосфатидилинозитол-3-киназа; NF-κB (Nuclear Factor kappa B) — ядерный фактор κB («каппа Б»); ИКК-β (Inhibitor Kappa B Kinase) — киназа ингибитора ядерного фактора κB

действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина. Интенсивный липолиз в интраабдоминальных адипоцитах приводит к высвобождению большого количества неэтерифицированных жирных кислот, которые поступают по воротной вене в печень, а затем в системный кровоток.

Определение концентрации НЭЖК (референтные значения: 0,1–0,9 ммоль/л) в плазме у ликвидаторов проводилось колориметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «BTS 330» (BioSystems, Испания) с использованием набора для определения НЭЖК (Randox, Великобритания). Среди ликвидаторов, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМ в 2007–2010 гг., концентрация НЭЖК в плазме крови была в среднем в пределах нормы как у ликвидаторов с метаболическим синдромом [(0,54 ± 0,25) ммоль/л, N = 230], так и у ликвидаторов без метаболического синдрома [(0,47 ± 0,18) ммоль/л, N = 70]. Однако у ликвидаторов с МС этот показатель был достоверно выше ( $P < 0,05$ ) и колебался в пределах от 0,1 до 1,57 ммоль/л. Повышение концентрации НЭЖК в плазме крови (более 0,9 ммоль/л) для ликвидаторов не очень характерно. Тем не менее у ликвидаторов с метаболическим синдромом, по сравнению с ликвидаторами без метаболического синдрома, повышение концентрации НЭЖК в плазме крови выявлялось в 4,3 раза чаще (в 18,5 и 4,3% случаев соответственно).

Концентрация НЭЖК в плазме крови у ликвидаторов (как с метаболическим синдромом, так и без метаболического синдрома) коррелирует с концентрацией глюкозы натощак ( $P < 0,001$ , N = 300) и содержанием гликозилированного гемогло-

бина ( $P < 0,001$ ,  $N = 300$ ). Выявленная зависимость концентрации НЭЖК в плазме с концентрацией глюкозы натощак и содержанием гликозилированного гемоглобина обусловлена способностью НЭЖК ингибировать транспорт и/или фосфорилирование глюкозы в клетке. При повышенных концентрациях НЭЖК в плазме увеличивается содержание в нежировых тканях (в печени, в мышцах) их метаболитов (диацилглицерола, ацил-КоА или керамидов), которые блокируют фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора и активируют каскад серин/треониновых киназ, что в итоге приводит к нарушению передачи сигнала инсулина в клетку, снижению транспорта глюкозы и развитию или усугублению имеющейся инсулинорезистентности (Petersen K.F., Shulman G.I., 2006).

У ликвидаторов с метаболическим синдромом была обнаружена достоверная взаимосвязь между содержанием в плазме крови НЭЖК и окружностью талии ( $P < 0,05$ ,  $N = 60$ ), диастолическим артериальным давлением ( $P < 0,05$ ,  $N = 107$ ), концентрацией в плазме крови мочевой кислоты ( $P < 0,05$ ,  $N = 175$ ), глюкозы ( $P < 0,001$ ,  $N = 138$ ), содержанием гликозилированного гемоглобина ( $P < 0,001$ ,  $N = 167$ ), концентрацией в плазме крови общего холестерина ( $P < 0,01$ ,  $N = 177$ ), триглицеридов ( $P < 0,001$ ,  $N = 175$ ), холестерина липопротеинов высокой плотности ( $P < 0,05$ ,  $N = 175$ ), холестерина липопротеинов очень низкой плотности ( $P < 0,05$ ,  $N = 60$ ), микроальбуминурией ( $P < 0,05$ ,  $N = 170$ ) и фактором Виллебранда ( $P < 0,05$ ,  $N = 102$ ). Эти данные подтверждают взаимосвязь незатерифицированных жирных кислот с абдоминальным ожирением, а также их роль в патогенезе инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, развитии нарушений углеводного обмена, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Определение концентрации незатерифицированных жирных кислот в плазме крови натощак может использоваться для диагностики метаболического синдрома (в качестве дополнительного критерия), а также для оценки риска развития нарушений углеводного обмена.

### *Гиперлептинемия и гиподипонектинемия*

Большое значение при метаболическом синдроме имеют лептин и адипонектин. Эти гормоны, секретируемые жировой тканью, участвуют в поддержании энергетического гомеостаза, модулируют чувствительность тканей к инсулину, а также играют роль в развитии сосудистого воспаления, атеросклероза, артериальной гипертензии и поражения почек (Дедов И.И. и др., 2005).

### *Гиперлептинемия*

Содержание лептина в плазме крови прямо пропорционально количеству жировой ткани. Лептин снижает экспрессию в гипоталамусе генов белков, стимулирующих прием пищи и повышает экспрессию генов белков, ингибирующих прием пищи. Таким образом, его биологическая роль заключается в предупреждении развития ожирения в условиях избыточного поступления пищи в организм. Однако при метаболическом синдроме отмечается лептинорезистентность, проявляющаяся повышением концентрации лептина в плазме крови и усилением аппетита, что способствует прогрессированию ожирения.

Определение концентрации лептина у ликвидаторов в плазме крови (референтные значения: 2,0–5,6 мкг/л) проводилось на многофункциональном фотометре «Victor2™» (Perkin Elmer, Финляндия) с использованием иммуноферментной тест-системы для определения лептина («dbc», Канада). У ликвидаторов с метаболическим синдромом, госпитализированных на кардиологическое отделение ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в 2008–2010 гг., концентрация лептина в плазме крови колебалась в пределах от 0,1 до 160 мкг/л, средняя концентрация лептина составила  $[(13,1 \pm 19,2) \text{ ммоль/л}, N = 200]$ , была в 2,3 раза выше верхней границы нормы и в 2,5 раза больше, чем у ликвидаторов без МС  $[(5,27 \pm 8,24) \text{ ммоль/л}, N = 60]$ , у которых средняя концентрация лептина находилась на верхней границе нормальных значений. Гиперлептинемия у ликвидаторов с метаболическим синдромом выявлялась в 61,6% случаев, что примерно в 2 раза превышало аналогичный показатель у ликвидаторов без метаболического синдрома (28,3%).

Концентрация лептина в плазме крови у ликвидаторов ( $n = 230$ ) коррелировала с индексом массы тела ( $P < 0,001$ ), окружностью талии ( $P < 0,001$ ), концентрацией мочевой кислоты ( $P < 0,001$ ), инсулина ( $P < 0,001$ ), индексом НОМА-IR ( $P < 0,01$ ), концентрацией глюкозы натощак ( $P < 0,01$ ) и через 60 мин. после приема 75 г глюкозы ( $P < 0,05$ ), концентрацией триглицеридов ( $P < 0,001$ ); ХС-ЛПВП ( $P < 0,001$ ) и ХС-ЛПОНП ( $P < 0,001$ ), то есть с классическими компонентами метаболического синдрома.

Довольно высокая распространенность гиперлептинемии, так же как и более высокие концентрации лептина, превышающие в 2,5 раза концентрации лептина у ликвидаторов без МС, могут свидетельствовать о развитии лептинорезистентности у ликвидаторов с МС. В норме лептин снижает экспрессию в гипоталамусе генов белков, стимулирующих прием пищи и повышает экспрессию генов белков, ингибирующих прием пищи. Таким образом, его биологическая роль заключается в предупреждении развития ожирения в условиях избыточного поступления пищи в организм. Однако развитие лептинорезистентности сопровождается усилением аппетита и прогрессированием ожирения и дислипидемии (Scarpase P.J., Zhang Y., 2009), о чем свидетельствует наличие достоверной корреляционной связи между концентрацией лептина и индексом массы тела, окружностью талии, а также концентрацией триглицеридов, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПОНП. Кроме того, лептинорезистентность сопровождается активацией перекисного окисления жирных кислот и развитием липотоксических нарушений: инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса. В пользу этого свидетельствует выявленная взаимосвязь между концентрацией лептина натощак и концентрацией глюкозы натощак и через 60 мин после нагрузки 75 г глюкозы, инсулина, индексом НОМА-IR и концентрацией мочевой кислоты.

Кроме того, описано, что в условиях гиперлептинемии повышаются активность симпатической нервной системы, сердечный выброс и тонус периферических сосудов, что способствует повышению артериального давления, однако у ликвидаторов подобной взаимосвязи прослежено не было (Дедов И.И. и др., 2005).

#### *Гипоадипонектия*

Содержание адипонектина в плазме крови, в отличие от лептина, обратно пропорционально количеству жировой ткани и степени выраженности инсулинорезистентности. Биологическая роль адипонектина заключается в повышении чувстви-

тельности тканей к инсулину за счет активации окисления в них жиров, что приводит к снижению концентрации в плазме крови НЭЖК и снижению внутриклеточного содержания триглицеридов в печени и мышцах. Адипонектин также обладает антиатерогенным (уменьшает экспрессию адгезивных молекул эндотелиальными клетками и скорость образования цитокинов макрофагами) и кардиопротективным действием (Dhez J.J., Iglesias P., 2003; Дедов И.И. и др., 2005). При сахарном диабете 2-го типа, ожирении, ишемической болезни сердца наблюдается снижение концентрации адипонектина в плазме крови.

Однако распространенность гипoadипонектинемии, так же как и средняя концентрация адипонектина, не различались в группах ( $P > 0,05$ ). Средние концентрации адипонектина как у ликвидаторов с метаболическим синдромом [ $(13,0 \pm 10,7)$  ммоль/л,  $N = 100$ ], так и у ликвидаторов без метаболического синдрома — [ $(16,9 \pm 11,7)$  ммоль/л,  $N = 25$ ] были в пределах нормальных значений (референтные значения для мужчин: 8–30 мг/л), хотя и наблюдалась тенденция к снижению концентрации адипонектина у ликвидаторов с метаболическим синдромом. Гипoadипонектинемия у ликвидаторов при наличии МС встречалась в 28,7% случаев, а при отсутствии метаболического синдрома — в 23,8% случаев, что всего на 20% чаще. Определение концентрации адипонектина в плазме крови проводилось на многофункциональном счетчике «Victor2™» (Perkin Elmer, Финляндия с использованием иммуноферментной тест-системы для определения адипонектина («BioVendor», Чехия).

Определение концентрации в плазме крови лептина и адипонектина может использоваться для оценки регуляции пищевого поведения, течения заболевания и риска развития осложнений. Кроме того, исследование концентрации лептина может служить для выявления гиперлептинемии как дополнительного лабораторного маркера метаболического синдрома.

### *Заключение*

Таким образом, гиперурикемия и гиперлептинемия могут рассматриваться в качестве дополнительных лабораторных маркеров метаболического синдрома у ликвидаторов, а гиперфруктоземия и повышение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови у ликвидаторов могут свидетельствовать о высокой вероятности развития нарушений углеводного обмена.

Метаболический синдром развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Нередко первой причиной обращения к врачу пациента с этой патологией является развитие заболеваний и их осложнений (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических сосудов, цереброваскулярные заболевания, подагра, эректильная дисфункция и др.), которые по своей сути являются следствием метаболического синдрома. Поэтому очень важно диагностировать МС на ранних этапах его развития, когда лечебные мероприятия могут способствовать приостановлению прогрессирования, а, возможно, и обратному развитию его основных симптомов, а также снижению риска развития будущих болезней и смерти от них. Для этих целей могут послужить дополнительные лабораторные маркеры метаболического синдрома.

## Литература

Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета: пособие для врачей. — М.: ЭНЦ, 2005. — 88 с.

Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профил. — 2009. — Т. 8, № 6, приложение 2. — 29 с.

Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. — К.: Здоров'я, 1987. — 160 с.

Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Артер. гиперт. — 2010. — Т. 16, № 1. — С. 93–103.

Beck-Nielsen H., Pedersen O., Linskov H.O. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects // Am. J. Clin. Nutr. — 1980. — Vol. 33, N 2. — P. 273–278.

Bohannon N.V., Karam J.H., Forsham P.H. Endocrine responses to sugar ingestion in man. Advantages of fructose over sucrose and glucose // J. Am. Diet. Assoc. — 1980. — Vol. 76, N 6. — P. 555–560.

Borges R.L., Ribeiro A.B., Zanella M.T., Batista M.C. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome // Curr. Hypertens. Rep. — 2010. — Vol. 12, N 2. — P. 113–119.

Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 79, N 4. — P. 537–543.

Brown C.M., Dulloo A.G., Yepuri G., Montani J.-P. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2008. — Vol. 294, N 3. — P. R730–R737.

Chen J.H., Chuang S.Y., Chen H.J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 61, N 2. — P. 225–232.

Cook G.C. Absorption and metabolism of D(--) fructose in man // Am. J. Clin. Nutr. — 1971. — Vol. 24, N 11. — P. 1302–1307.

Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2007. — Vol. 10, N 2. — P. 142–148.

Duez J.J., Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148, N 3. — P. 293–300.

Elliott S.S., Keim N.L., Stern J.S. et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76, N 5. — P. 911–922.

Faeh D., Minehira K., Schwarz J.M. et al. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men // Diabetes. — 2005. — Vol. 54, N 7. — P. 1907–1913.

Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. — 2000. — Vol. 283, N 18. — P. 2404–2410.

Feig D.I., Kang D.-H., Johnson R.J. Uric Acid and Cardiovascular Risk // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359, N 17. — P. 1811–1821.

Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents // Circulation. — 2007. — Vol. 115, N 19. — P. 2526–2532.

Fulgoni V. High-fructose corn syrup: everything you wanted to know, but were afraid to ask // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 88, N 6. — P. 1715S.

Gaby A.R. Adverse Effects of Dietary Fructose // Altern. Med. Rev. — 2005. — Vol. 10, N 4. — P. 294–306.

*Huttunen J.K.* Fructose in medicine. A review with particular reference to diabetes mellitus // *Postgrad. Med. J.* — 1971. — Vol. 47, N 552. — P. 654–659.

*Israel K.D., Michaelis O.E., 4th, Reiser S., Keeney M.* Serum uric acid, inorganic phosphorus, and glutamic-oxalacetic transaminase and blood pressure in carbohydrate-sensitive adults consuming three different levels of sucrose // *Ann. Nutr. Metab.* — 1983. — Vol. 27, N 5. — P. 425–435.

*Johnson R.J., Segal M.S., Sautin Y. et al.* Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 86, N 4. — P. 899–906.

*Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. et al.* Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61, N 7. — P. 885–892.

*Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. et al.* Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* — 2010. — Vol. 62, N 2. — P. 170–180.

*Lk K., Faeh D., Stettler R. et al.* A 4-wk high fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 84, N 6. — P. 1374–1379.

*Maiztegui B., Borelli M.I., Raschia M.A. et al.* Islet adaptive changes to fructose-induced insulin resistance: beta-cell mass, glucokinase, glucose metabolism, and insulin secretion // *Endocrinol.* — 2009. — Vol. 200, N 2. — P. 139–149.

*MacDonald I.* Influence of fructose and glucose on serum lipid levels in men and pre and post-menopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1966. — Vol. 18, N 5. — P. 369–373.

*Mamedov M.N., Suslonova N.V., Lisenkova I.Yu. et al.* Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2007. — Vol. 4, Suppl. 1. — P. S46–S47.

*Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H. et al.* Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, N 4. — P. 474–480.

*Mellen P.B., Bleyer A.J., Erlinger T.P. et al.* Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 48, N 6. — P. 1037–1042.

*Nakagawa T., Hu H., Zharikov S. et al.* A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2006. — Vol. 290, N 3. — P. F625–631.

*Nakagawa T., Tuttle K.R., Short R.A., Johnson R.J.* Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* — 2005. — Vol. 1, N 2. — P. 80–86.

*Perez-Pozo S.E., Schold J., Nakagawa T. et al.* Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric in the hypertensive response // *Int. J. Obes.* — 2010. — Vol. 34, N 3. — P. 454–461.

*Petersen K.F., Shulman G.I.* Etiology of insulin resistance // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119, N 5 (Suppl. 1). — P. 10S–16S.

*Raben A., Vasilaras T.H., Moller A.C., Astrup A.* Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 76, N 4. — P. 721–729.

*Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37, N 12. — P. 1595–1607.

*Scarpace P.J., Zhang Y.* Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2009. — Vol. 296, N 3. — P. R493–R500.

*Schulze M.B., Manson J.E., Ludwig D.S. et al.* Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292, N 8. — P. 927–934.



*Vos M.B., Kimmons J.E., Gillespie C. et al.* Dietary Fructose Consumption Among US Children and Adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Medscape J. Med.* — 2008. — Vol. 10, N 7. — P. 160.

*Yusuf S., Reddy S., Ounpuu S., Anand S.* Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2746–2753.

*Zoccali C., Maio R., Mallamaci F. et al.* Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17, N 5. — P. 1466–1471.

### **3.5. ИММУННОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ВТОРИЧНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ГРУППЕ ЛИКВИДАТОРОВ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС**

Комплексное исследование количественных и функциональных характеристик иммунокомпетентных клеток, а именно пролиферативной, регуляторной и цитотоксической функций, продукции ими медиаторов межклеточного взаимодействия — цитокинов, а также параметров гуморального звена и системы врожденного иммунитета позволяет определить вклад этой регуляторной интегральной системы в патогенез соматической патологии у ЛПА (ликвидаторов последствий аварии) на ЧАЭС.

В литературе представлены данные об изменении в цитокиновом звене иммунитета при воздействии малых доз ионизирующего излучения (Тимошевский А.А., 2010). Тем не менее, изменения продукции цитокинов у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период и роль этих изменений в формировании соматической патологии также описаны недостаточно полно (Калинина Н.М. и др., 1997).

При изучении пострадиационных последствий *in vitro* была выявлена высокая чувствительность системы цитокинов к воздействиям ионизирующей радиации. При исследовании *in vitro* выявлено, что ионизирующая радиация модулирует скорость транскрипции гена TNF- $\alpha$  в миелоцитах при лейкозе и стимулирует экспрессию генов цитокинов (Neta R. et al., 1991, 1992, 1997). Низкие дозы радиации индуцировали продукцию TNF- $\alpha$  астроцитами и клетками микроглии (Neta R. et al., 1991, 1992, 1997). Повышенная продукция IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  клетками иммунной системы в ответ на ионизирующее излучение связана, прежде всего, с защитой макроорганизма от повреждающего действия радиации. О роли IL-6 при радиационном воздействии однозначного мнения нет.

При обследовании пациентов, перенесших воздействие ионизирующего излучения, было выявлено, что увеличенная продукция провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  мононуклеарами периферической крови (МНПК) в отдаленный период после облучения стимулирует пролиферацию астроцитов, клеток эндотелия и увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера (Kureshi S.A. et al., 1994; Rubin P. et al., 1995). С другой стороны, роль иммунных механизмов в патогенезе развития атеросклероза, острых и хронических нарушений кровообращения подтверждена данными множественных отечественных и иностранных научных



исследований. В последнее десятилетие появилось много работ, посвященных изучению особенностей синтеза межклеточных медиаторов — цитокинов — и их роли в патогенезе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, а именно атеросклероза, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. Было показано, что у больных эссенциальной гипертензией увеличено содержание интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) в сыворотке крови. Между уровнем этого цитокина и артериальным давлением выявлена положительная корреляция (Dalekos G.N. et al., 1997). Возможным объяснением взаимосвязей между высоким уровнем IL-1 $\beta$  в сыворотке и повышением артериального давления, по мнению авторов, может быть то, что этот цитокин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Другим возможным механизмом действия IL-1 $\beta$  на уровень артериального давления является его стимулирующее влияние на продукцию гормонов и медиаторов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (Dinarelo C.A., 2009, 2010). Стимулирующая пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки активность IL-1 $\beta$  осуществляется через PDGF-тромбоцитарный ростовой фактор (Raines E.W. et al., 1989). Добавление IL-1 $\beta$  в культуру миоцитов стенки сосудов увеличивает экспрессию рецепторов ангиотензина I типа. В то же время при сочетанном введении в культуру IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  (фактора некроза опухоли альфа) наблюдается снижение экспрессии этих рецепторов (Sasamura H. et al., 1997). Установлено, что активированные Т-лимфоциты в атеросклеротических бляшках продуцируют IL-4 (Hansson G.K. et al., 1988). В клетках, формирующих атеросклеротические бляшки, обнаружена мРНК IL-8 (Apostolopoulos J. et al., 1996). Этот цитокин действует как митоген и хемоаттрактант для гладкомышечных клеток сосудистой стенки (Yue T. et al., 1994). При исследовании культуры этих клеток выявлено, что IL-4 индуцирует экспрессию молекул адгезии VCAM-1 (Li H et al., 2003), таким же эффектом обладает TNF- $\alpha$  (Iademarco M.F. et al., 1998). Добавление в культуру миоцитов стенки сосудов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8 приводит к увеличению продукции 12-липооксигеназы — фермента, способствующего миграции и пролиферации этих клеток (Natarajan R et al., 1997, Clinton S.K. et al., , 1992).

Известно, что IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  подавляют сократительную способность миокарда (Finkel M.S. et al., 1992), однако механизмы этого подавления остаются невыясненными. Одним из возможных объяснений этого воздействия принято считать индукцию провоспалительными цитокинами активных форм кислорода, подавляющих сократительную способность миокарда (Chandrasekar V. et al., 1997; Erperly M., 1999). Свободные радикалы постоянно образуются в организме, однако в случае повышения их продукции или недостаточности антиоксидантных систем могут сложиться условия для повреждения клеток. Свободные радикалы в организме образуются, в частности, при синтезе простагландинов, который может индуцироваться IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Таким образом, описанные выше механизмы патогенного действия активных форм кислорода могут опосредоваться гиперпродукцией IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  и иметь большое значение в прогрессировании ИБС (Emerit I. et al., 1997). Известно, что изменение антиоксидантного статуса ведет к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образованию АФК. Гиперпродукция TNF- $\alpha$  играет роль не только в развитии окислительного стресса, но и в апоптозе кардиомиоцитов. TNF- $\alpha$  влияет также на клетки эндотелия, в которых под действием этого цитокина увеличивается

продукция оксида азота, индуцируется окислительный стресс и апоптоз (Ferrari R. et al., 1998). У пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), отмечена повышенная концентрация TNF- $\alpha$  в плазме крови (Komajda M. et al., 1998). Выявлена корреляция между концентрацией TNF- $\alpha$  и выраженностью клинических, гемодинамических и нейроэндокринных нарушений при ХСН (Ferrari R. et al., 1995 Testa M. et al., 1996). TNF- $\alpha$  способствует увеличению продукции индуцируемой NO-синтазы (iNOS) -фермента, обеспечивающего синтез оксида азота — метаболита, участвующего в сигнальной трансдукции кардиомиоцитов. Оксид азота также способствует снижению сократительной способности кардиомиоцитов и может вызывать их апоптоз (Packer M. et al., 1995, Narula J. et al., 1996).

При исследовании *in vitro* показано, что IL-1 $\beta$  и кардиотропин (белок из семейства IL-1 $\beta$ ) способствуют пролиферации культивируемых кардиомиоцитов. Этот эффект реализуется после связывания IL-1 $\beta$  со своими рецепторами на поверхности кардиомиоцита, что приводит к активации каскада реакций фосфорилирования/дефосфорилирования, которые через активацию ядерных транскрипционных факторов (NF- $\kappa$ B, NF-AT) стимулируют пролиферацию кардиомиоцитов (Nefiti M.A. et al., 1998).

Установлено, что цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) могут способствовать снижению сократительной способности миокарда. Моноциты/макрофаги и эндотелиальные клетки под воздействием IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  синтезируют iNOS, после чего осуществляется продукция этими клетками NO, подавляющего сократительную способность кардиомиоцитов (рис. 3.9). Т-лимфоциты и NK-клетки под воздействием ИЛ-1 $\beta$  продуцируют IFN- $\gamma$ , который также подавляет сократительную способность миокарда. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты как через синтез NO, так и NO-независимым путем (Kelly R.A. et al., 1997).

TNF- $\alpha$  подавляет сократительную способность миокарда, ингибируя проникновение ионов Ca<sup>2+</sup> в кардиомиоциты (Squadrito F. et al., 1993; Krown K. et al., 1995). Этот цитокин способствует возрастанию продукции и снижению выведения триглицеридов, повышение уровня которых увеличивает риск развития атеросклероза коронарных артерий. Отмечено, что тяжесть сердечной недостаточности коррелирует с уровнем TNF- $\alpha$  в периферической крови (Togge-Amione G. et al., 1996). Изучение взаимосвязи между уровнем TNF- $\alpha$  и IL-6 в плазме крови и степенью сердечной недостаточности выявило, что помимо повышенного уровня этих цитокинов у больных по сравнению с контролем наблюдалась положительная корреляция между выраженностью симптомов сердечной недостаточности и уровнем TNF- $\alpha$  и IL-6 (Hasdai D. et al., 1996). Изучение уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке периферической крови пациентов, страдающих заболеваниями, связанными с патологией коронарных артерий, показало, что наибольший уровень IL-1 $\beta$  отмечается у пациентов со стенокардией и невыраженным (<50% просвета артерии) коронарным стенозом (Colucci W.S. et al., 1998).

Одной из причин функциональной недостаточности миокарда при ИБС является изменение его структуры вследствие гипертрофии кардиомиоцитов, возможной причиной которого является гиперпродукция IL-1 $\beta$  (Thaik C.M. et al., 1995). Установлено, что гипертрофия сердечных миоцитов приводит к их апоптозу. Структура миокарда поддерживается компонентами внеклеточного матрикса, к их числу относятся: коллаген, протеогликаны, фибронектин и протеазы. В настоящее время

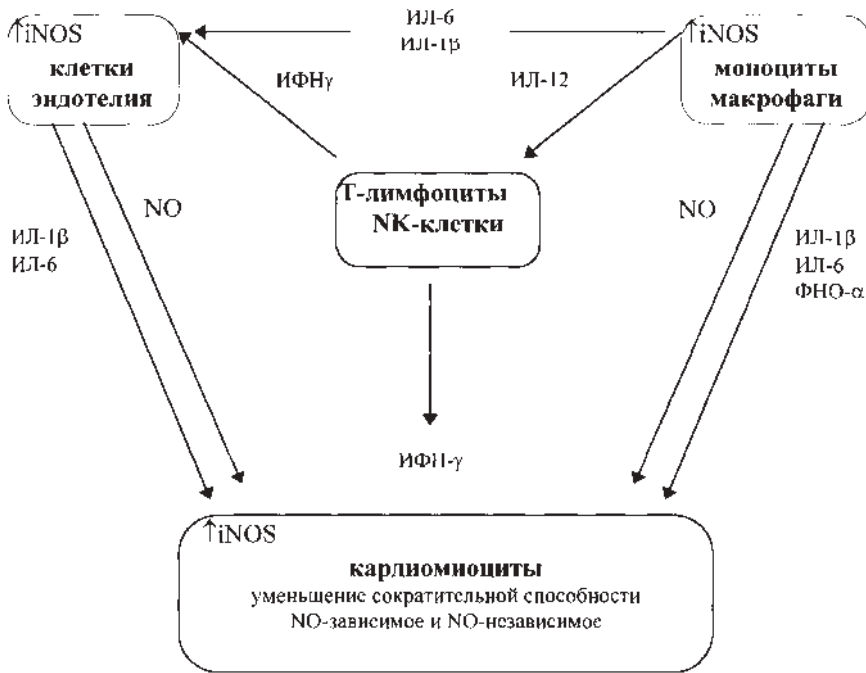


Рис. 3.9. Механизмы подавления сократительной способности миокарда цитокинами ( Kelly R.A. et al., 1997, с изменениями)

получены доказательства, что под воздействием различных факторов миокардиальные фибробласты и эндотелиальные клетки, продуцируя компоненты внеклеточного матрикса, играют ключевую роль в постишемической трансформации миокарда. К числу таких факторов отнесен нейротрансмиттер симпатической нервной системы — норадреналин, который, связываясь с адренергическим рецептором, способен стимулировать продукцию коллагена фибробластами. Эндотелин, продуцируемый в основном эндотелиоцитами, обладает свойством как стимулировать, так и подавлять синтез коллагена (Burgess M.L. et al., 1994). Некоторые компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин, остеопонтин), связываясь с молекулами адгезии (ICAM-1, VCAM), экспрессированными на поверхности кардиомиоцитов, фибробластов и эпителиальных клеток, могут играть важную роль в развитии структурной перестройки миокарда (Ikeda U. et al., 1994). Наиболее известным стимулирующим воздействием, способствующим гипертрофии сердечной мышцы, является гемодинамическая перегрузка сердца (Colucci W.S. et al., 1997), которая активизирует систему вторичных мессенджеров (синтез протеинкиназы C, повышение внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$ ), что приводит к активации транскрипционных факторов и стимулированию гипертрофических процессов.

Роль цитокинов во всех перечисленных межмолекулярных и межклеточных взаимодействиях, имеющих место при ИБС (рис. 3.10), окончательно не определена, однако очевидно, что, являясь медиаторами межклеточной кооперации, цитокины напрямую или через систему посредников не могут не влиять на указанные процессы.



Рис. 3.10. Межмолекулярные и межклеточные взаимодействия, имеющие место при ИБС (Colucci W.S. et al., 1997, с изменениями)

При обследовании ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС через 24 года после аварии в основную группу ( $n = 132$ ) были включены мужчины, жители Санкт-Петербурга и Ленинградской области, которые участвовали в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году. Возраст обследованных ликвидаторов составил от 45 до 65 лет (средний возраст  $55,65 \pm 0,64$  лет). Документально подтвержденная полученная доза облучения составила не более 20 сГр. Соматическая патология у лиц обследованной категории, учитывая возраст и воздействие комплекса факторов радиационной аварии, на момент обследования характеризовалась полиорганностью. Ведущее место по заболеваемости, инвалидности занимали болезни системы кровообращения. Группой сравнения были сопоставимые по полу, возрасту и диагнозу пациенты, не подвергшиеся воздействию комплекса факторов радиационной аварии (КФРА).

При изучении спонтанной и индуцированной продукции  $\text{TNF-}\alpha$  мононуклеарами периферической крови (МНПК) и оценке содержания цитокина в сыворотке крови пациентов сравнимых групп были выявлены следующие особенности. Данные исследования представлены в табл. 3.32.

Таблица 3.32

Показатели продукции TNF $\alpha$  in vivo и in vitro (M  $\pm$  m, пг/мл)

	Спонтанная продукция	Индукцированная продукция	Сыворотка крови
Ликвидаторы (I группа) n = 33	170 $\pm$ 18*	310 $\pm$ 45	120 $\pm$ 33*
Группа сравнения (II группа) n = 18	130 $\pm$ 26	429 $\pm$ 87	33 $\pm$ 15
Референтные значения	0–30	500–1500	0–30

Примечание. \*P < 0,05.

Как видно из таблицы, спонтанная продукция TNF- $\alpha$  была максимальной в группе ликвидаторов и достоверно превышала значения в группе сравнения и была в 5 с лишним раз выше верхней границы референтных значений.. Обращает на себя внимание значительно сниженная индуцированная продукция TNF- $\alpha$  в группе ликвидаторов по сравнению с референтными значениями. Снижение возможности клеток продуцировать TNF- $\alpha$  в ответ на антигенный стимул наиболее ярко выявляется при изучении индекса стимуляции (ИС). ИС TNF- $\alpha$  в группе ликвидаторов составлял 1,8, а в группе сравнения — 3,2.

Таким образом, нарушение продукции TNF- $\alpha$  в ответ на антигенную стимуляцию, выраженное в группе ликвидаторов, может быть связано с длительной гиперпродукцией TNF- $\alpha$  клетками периферической крови, последующим нарушением аутокринной регуляции цитокина и рефрактерностью клеток-продуцентов к антигенному стимулу. Особенностью обследованной группы ЛПА явилось достоверное повышение уровня TNF- $\alpha$  в периферической крови по сравнению с пациентами группы сравнения и референтными значениями.

В связи с необходимостью уточнения механизмов нарушения продукции TNF- $\alpha$  МНПК ликвидаторов с патологией сердечно-сосудистой системы были изучены синтез и продукция цитокина на уровне одной клетки. Данные представлены в табл. 3.33.

Как видно из данных, представленных в таблице, в группе ликвидаторов (I) отмечается достоверное увеличение количества клеток с внутриклеточной и поверх-

Таблица 3.33

Число клеток (%), синтезирующих TNF- $\alpha$ , у пациентов сравниваемых групп, (M  $\pm$  m, пг/мл)

	Ликвидаторы n = 42	Группа сравнения n = 14
TNF- $\alpha$ внутриклеточная форма	8,9 $\pm$ 1,1 *	4,4 $\pm$ 0,3
TNF- $\alpha$ поверхностная форма	7,4 $\pm$ 0,6*	4,8 $\pm$ 0,7

Примечание.\* P < 0,05

ностной формами TNF- $\alpha$ . Выявленные изменения в синтезе TNF- $\alpha$  в обследованных группах пациентов с сердечно-сосудистой патологией согласуются с данными литературы о том, что TNF- $\alpha$  принимает участие в формировании данной патологии (Hargreaves R.G. et al., 1997). Более выраженные нарушения, выявленные в группе ликвидаторов, подтверждают данные литературы о том, что облучение в малых дозах значительно усиливает продукцию TNF- $\alpha$  (Natarajan R. et al., 1997), который способствует усилению развития апоптотических процессов в иммунокомпетентных клетках (Ярилин А. А., 1996).

Были выявлены также изменения синтеза IL-4 в группе ликвидаторов (в отличие от группы сравнения). Данные представлены в табл. 3.34.

Как видно из таблицы, в группе ликвидаторов было отмечено достоверное увеличение синтеза IL-4 в сравнении с МНПК группы сравнения ( $P < 0,01$ ), что может свидетельствовать о переключении иммунного ответа с Th1 на Th2, менее эффективный в элиминации патогенов.

Особенности синтеза IL-6 у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в сравнении с группой лиц без КФРА в анамнезе представлены в табл. 3.35.

При изучении синтеза и продукции IL-6 у ликвидаторов отмечалось достоверное увеличение числа клеток, синтезирующих Th2 цитокин, по отношению к группе сравнения. Выявление повышения числа клеток, синтезирующих IL-6, который, как известно, способствует снижению сократительной способности миокарда, является одним из звеньев патогенеза развития сердечно-сосудистой патологии у ликвидаторов

Таблица 3.34

**Число клеток (%), синтезирующих IL-4, у пациентов сравниваемых групп, ( $M \pm m$ , пг/мл)**

	Ликвидаторы $n = 40$	Группа сравнения $n = 14$
IL-4 внутриклеточная форма	$18,30 \pm 1,93 *$	$3,28 \pm 0,98$
IL-4 Поверхностная форма	$1,62 \pm 0,19$	$1,3 \pm 0,19$

*Примечание.* \*  $P < 0,01$

Таблица 3.35

**Число клеток (%), синтезирующих IL-6, у пациентов сравниваемых групп, ( $M \pm m$ , пг/мл)**

	Ликвидаторы $n = 43$	Группа сравнения $n = 14$
IL-6 Внутриклеточная форма	$13,10 \pm 1,21 *$	$2,08 \pm 0,62$
IL-6 Поверхностная форма	$1,40 \pm 0,17$	$2,89 \pm 0,49$

*Примечание.* \*  $P < 0,001$  по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, в результате проведенных исследований было выявлено, что под воздействием комплекса факторов аварии на ЧАЭС, в том числе ионизирующей радиации, происходит изменение количества клеток, спонтанно синтезирующих и продуцирующих цитокины.

Усиление синтеза TNF- $\alpha$  способствует формированию сердечно-сосудистой патологии у ликвидаторов и пациентов группы сравнения. Известно, что TNF- $\alpha$  вызывает изменения эндотелиальных клеток и за счет активации адгезионных молекул приводит к множественной сосудистой патологии. Также TNF- $\alpha$  влияет на процессы коагуляции, способствующие тромбозу (Кетлинский С.А., 2008). Исходя из этих данных можно предположить, что в группе ликвидаторов процесс развития сердечно-сосудистой патологии более выражен за счет усиленного синтеза данного цитокина.

Фундаментальные исследования последних лет свидетельствуют о существенной роли иммунного воспаления в патогенезе атеросклероза. Прогрессирование атеросклеротического поражения стенки сосудов обусловлено образованием иммунных комплексов (ИК), содержащих неизменные или модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП-ИК), повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Выявлены биологические отличия ЛПНП-ИК от других типов ИК, клинико-патогенетические особенности гуморального аутоиммунного ответа, определяемые изотипом антител к ЛПНП. Известно, что одним из следствий взаимодействия ЛПНП-ИК с моноцитами является увеличение продукции ими цитокинов, многочисленные регуляторные эффекты которых имеют значение в патогенезе атеросклероза. Результаты исследований как отечественных, так и зарубежных авторов свидетельствуют о достоверной корреляции повышенной продукции цитокинов с выраженностью клинических проявлений ИБС, значительным повышением содержания TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке при дестабилизации течения ИБС, одним из следствий повышения уровня цитокинов является индукция ими экспрессии молекул адгезии sICAM-1.

Обследование ликвидаторов в отдаленные сроки после аварии (через 24 года) выявило сохраняющуюся активацию в Т-клеточном звене иммунной системы, повышенный уровень спонтанной продукции и содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов. Если в первые годы после аварии на ЧАЭС гиперпродукция провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови ЛПА была компенсаторной реакцией макроорганизма на действие комплекса факторов радиационной аварии (КФРА) и была направлена на поддержание гомеостаза (результаты многочисленных исследований доказывают радиопротективные эффекты ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, IFN- $\gamma$  и других провоспалительных цитокинов), то в дальнейшем поддержание иммунного воспаления способствовало формированию особенностей заболеваний сердечно-сосудистой системы у этой категории лиц (Бычковская И.Б. и др., 2000; Петрищев Н.Н. и Власов Т. Д., 2003).

Результаты исследования параметров иммунитета у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга в группе ЛПА ( $n = 31$ ) и группе сравнения (пациенты с аналогичной патологией, без воздействия КФРА в анамнезе,  $n = 19$ ) представлены в табл. 3.36.



**Сравнительная характеристика основных иммунологических показателей у ЛПА и пациентов группы сравнения**

Параметр	Ликвидаторы	Группа сравнения
Лимфоциты, %	28,4 ± 1,55*	36,1 ± 1,4
Лимфоциты, абс. число	2079 ± 114*	2539 ± 132
CD3+, абс. число	1470 ± 88*	1829 ± 132
CD3+HLADR+, %	6,6 ± 0,4*	2,2 ± 0,3
CD4+, абс. число	878 ± 54*	1090 ± 110
CD16+CD56+, абс. число	273 ± 35*	406 ± 68
CD16+CD56+HLADR+, %	1,4 ± 0,1	0,9 ± 0,1
CD25, %	11,8 ± 0,6*	3,6 ± 0,6
CD25, абс. число	245 ± 27*	102 ± 23
CD95, %	6,7 ± 0,9	7,6 ± 1,0
CD95, абс. число	130,0 ± 18	190 ± 28
CD4+CD8+, %	2,5 ± 0,4*	0,8 ± 0,1
CD19+CD5+, %	3,6 ± 0,7*	1,5 ± 0,3
IL-1β сыв., пг/мл	93 ± 20*	35 ± 3
IL-6 спонт., пг/мл	217 ± 26*	59 ± 5
IL-10 сыв., пг/мл	24 ± 18	20 ± 6
IL-1 индуц., пг/мл	80 ± 12*	417 ± 15
TNF α сыв., пг/мл	120 ± 33*	39 ± 10
TNF индуц., пг/мл	262 ± 59 *	542 ± 91
IFN γ сыв., пг/мл	324 ± 119 *	51 ± 8
IFN γ спонт., пг/мл	140 ± 37*	37 ± 5

*Примечание.* \*P < 0,05 между I и II группами, критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

В группе ликвидаторов по сравнению с группой сравнения отмечается снижение абсолютного количества лимфоцитов следующих субпопуляций: CD3, CD4, CD16, CD95 (что определяется достоверно более низким числом лимфоцитов в группе ликвидаторов).

Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25 — маркер ранней активации (11,8 ± 0,6%), количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLADR+) — (6,6 ± 0,4%), активированных NK-клеток (CD(16+56)+HLADR+) — (1,4 ± 0,1%) было выше, чем в контрольной группе. Количество «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов — CD3+CD4+ было выше, чем в группе сравнения и превышало верхнюю границу популяционной нормы. Количество аутореактивных В-1 лимфоцитов (CD19+CD5+) также превышало показатели в контрольной группе и границы популяционной нормы.

При сопоставлении результатов обследования пациентов обеих групп обращает на себя внимание активация продукции провоспалительных цитокинов в группе

ликвидаторов, в отличие от группы сравнения, в которой не было выявлено достоверных отклонений от референтных значений при оценке спонтанной продукции провоспалительных цитокинов. У ликвидаторов наблюдается повышение сывороточного содержания IL-1 $\beta$  ( $P < 0,05$ ), TNF $\alpha$  ( $P < 0,01$ ). Отмечено снижение индуцированной продукции TNF $\alpha$  ( $P < 0,05$ ). По сравнению с контрольной группой отмечены повышенная спонтанная продукция IL-6 ( $P < 0,01$ ), повышенное содержание в сыворотке и повышение спонтанной продукции IFN- $\gamma$ .

У ликвидаторов, как и в группе сравнения, отмечается нормальное содержание IL-10 в сыворотке. Снижение индуцированной продукции IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 позволяет предположить наличие хронического иммунного воспаления в условиях отсутствия механизмов его супрессии.

В целом отмеченные изменения продукции цитокинов имеют существенное значение в формировании патологии сосудистых стенок, поскольку провоспалительные цитокины являются медиаторами повреждения эндотелия (Хирманов В.Н. и Сидоров М.Г., 2009). Под действием провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$  клетками эндотелия осуществляется активная экспрессия молекул адгезии, а лейкоцитами — их лигандов. Повышение адгезивности к стенкам эндотелия способствует выходу клеток из сосудистого русла в ткани. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , активируя лейкоциты, способствуют лейкоцитарной инфильтрации сердечной мышцы при инфаркте миокарда. Провоспалительные цитокины принимают участие в развитии атеросклероза, поскольку метаболизм холестерина регулируется ими. В результате активации провоспалительными цитокинами TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$  эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов, нейтрофилов, макрофагов, клеток микро- и астроглии индуцируется продукция этими клетками NO-синтазы — фермента, участвующего в синтезе оксида азота. Оксид азота вызывает активацию гуанилатциклазы в гладкомышечных клетках сосудов и увеличивает, таким образом, концентрацию циклической ГМФ (Epperly M., 1999; Петрищев Н.Н. и Власов Т. Д., 2003).

Еще одним из механизмов повреждения сосудов является формирование у ликвидаторов вторичного антифосфолипидного синдрома с образованием антифосфолипидных антител.

У 65% ликвидаторов из 120 обследованных уровень антифосфолипидных антител превышал нормальные значения, что по-видимому, свидетельствует о формировании вторичного антифосфолипидного синдрома у этой когорты пациентов.

Как известно, нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний. Дисфункция эндотелия в значительной степени влияет на развитие неконтролируемой коагуляции крови. Подобная патология может формироваться при заболеваниях аутоиммунного генеза, объединенных в симптомокомплекс с общим названием антифосфолипидный синдром (АФС). Серологическими маркерами АФС являются антифосфолипидные антитела (АФА). Частота обнаружения АФА увеличивается с возрастом, особенно у лиц старшего возраста с сосудистыми заболеваниями. У 50–70% пациентов с АФА сосудистая патология может развиваться длительно, в течение 20 лет. Клиническим проявлениям АФС, специфичности и физиологической активности АФА, их эффектам при связывании с мишенями посвящены многочисленные исследования (Grumbach I. et al., 2005, Калинина Н.М. и др., 2004).

Эндотелий — внутренняя выстилка сосудов имеет выраженную метаболическую активность и выполняет различные функции. Дисфункция эндотелия, которая формируется в том числе под воздействием провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и др. способствует развитию тромбозов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и т. д. Сосудистая стенка принимает непосредственное участие в регуляции коагулогического потенциала крови, вырабатывая различные эндотелиальные факторы, которые условно можно разделить на тромбогенные и атромбогенные. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ преобладает над тромбогенными, что служит условием тромборезистентности. На луминальной поверхности эндотелиоцитов находятся рецепторы ко многим биологически активным веществам, в том числе к цитокинам, которые оказывают не только локальное, но и системное действие на сосуды и клетки крови. Нарушение целостности сосудистой стенки или изменение функциональных свойств эндотелиальных клеток сопровождается дисбалансом тромбогенных и атромбогенных сосудистых факторов и приводит к нарушениям в системе гемостаза.

К эндогенным факторам, способным нарушать целостность сосудистой стенки или вызывать дисфункцию эндотелия, относятся аутоиммунные антитела. Они способны проявлять мембраноагрессивные свойства, что способствует тромбообразованию (Grumbach I. et al., 2005, Калинина Н.М. и др., 2004)

Патогенез АФС связывают с нарушением целостности и/или функциональной активности эндотелиоцитов из-за образования иммунных комплексов с эндотелиальными и тромбоцитарными белками, участвующими в гемостазе. Существуют различные теории, которые объясняют клеточные и молекулярные механизмы, с помощью которых АФА инициируют тромбозы. Одна из них предполагает активацию эндотелиальных клеток при присоединении АФА, что проявляется экспрессией молекул адгезии, увеличением секреции цитокинов и метаболизма простаглицлина. Вторая — базируется на окислительном повреждении сосудистого эндотелия. Окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) захватываются макрофагами, что приводит к их активации, продукции цитокинов и последующему повреждению эндотелиальных клеток. Это подтверждает тот факт, что аутоантитела к окисленным ЛПНП циркулируют в ассоциации с АФА и некоторые АФА перекрестно реагируют с окисленными ЛПНП. АФА отличаются от других ингибиторов коагуляции тем, что они связывают антигены, иммобилизованные на поверхности анионной фосфолипидной мембраны и, как правило, не снижают их уровень в крови.

Антифосфолипидные антитела, повышение которых отмечено у 65,1% ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, играют ведущую роль в патогенезе антифосфолипидного синдрома. Широкий спектр антигенов, к которым образуются АФА, обеспечивает разнообразие предполагаемых патофизиологических механизмов и гетерогенность клинических проявлений синдрома.

Реализацией длительного иммунного воспаления у ликвидаторов, характеризующегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, активацией клеток, участвующих в иммунном ответе, стал срыв аутоотолерантности.

При оценке параметров иммунитета ликвидаторов через 24 года после аварии выделены показатели, совокупность которых свидетельствует о срыве аутоотолерантности. Отмечается увеличение в крови количества аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов,

снижение числа регуляторных Т-клеток и продукции противовоспалительных цитокинов, оказывающих ингибирующее действие на развитие аутоиммунного ответа. Повышение в крови количества «дубль-негативных» и «дубль-позитивных» Т-клеток, а также аутореактивных клонов В-лимфоцитов, рассматривается как условия развития аутоагрессии (Евстратова И.В., 2004; Sugumar, 2009).

К гуморальным показателям аутоиммунного процесса относят повышение продукции ИЛ-6, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, IFN- $\gamma$ , увеличение продукции которого способствует представлению антигенов собственных тканей. Показателями низкой супрессорной активности при иммунном ответе являются снижение синтеза и продукции трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) — противовоспалительных цитокинов (Комаровская М.Е., 1992; Sugumar, 2009). Обследование ликвидаторов включало определение «дубль» позитивных Т-лимфоцитов (CD4+CD8+), количество которых, превышающее границу популяционной нормы, рассматривается в качестве одной из предпосылок развития аутоиммунного процесса, так как свидетельствует о срыве иммунологической толерантности. Увеличение этого показателя выявлено у 30% обследованных.

Среди В-клеток выделяют три основные субпопуляции, а именно: В-1, В-2 и В-клетки памяти (Savitsky D. et al., 2006). Субпопуляции В-1 и В-2 возможно различить по наличию поверхностного маркера CD5. В последнее время CD19+CD5+ или В-1 лимфоциты являются клетками, ответственными за продукцию аутоантител. Высокое содержание (треть и более от общего количества В-лимфоцитов) наблюдается при системных и некомпенсированных органоспецифических аутоиммунных заболеваниях. Наличие аутореактивных клонов В-лимфоцитов, в количестве, превышающем верхнюю границу нормы, также является предпосылкой к развитию аутоагрессии, свидетельствует о срыве механизмов иммунологической толерантности.

У ликвидаторов также исследованы такие показатели, как Т-регуляторные клетки с фенотипом CD4+CD25+CD127– (Baecher-Allonc. et.al., 2006), которые по современным воззрениям являются главными клетками, супрессирующими аутоиммунный ответ. Кроме этого, определялись антинуклеарные, антифосфолипидные антитела, антитела к ДНК нативной и денатурированной, к париетальным клеткам.

Исследование у ликвидаторов субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови выявило у 15% увеличение количества клеток, экспрессирующих CD19+CD5+.

Число Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25+CD127– было снижено у 10,1% обследованных ликвидаторов (Baecher-Allonc et.al., 2006)

Таким образом, приблизительно у 30% ликвидаторов обследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови позволило выявить предпосылки развития аутоиммунной патологии — увеличение количества аутореактивных клонов как Т-, так и В-лимфоцитов, снижение Т-регуляторных клеток, что свидетельствует о срыве иммунологической толерантности.

Среди органоспецифических заболеваний аутоиммунной природы описаны заболевания желудочно-кишечного тракта, в их диагностике большое значение имеет определение специфических антител, концентрация которых, превышающая нормативное значение, может предшествовать появлению клинических симптомов. (Лапин С.В. и Тоголян А.А., 2010).

Одним из таких заболеваний является целиакия. **Целиакия** — аутоиммунное заболевание, при котором поражается желудочно-кишечный тракт, характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки тонкого кишечника и как следствие — морфологической деструкцией и нарушением функции.

Для диагностики целиакии предложены серологические тесты. Они отличаются высокой чувствительностью и специфичностью. Одним из доступных тестов является определение аутоантител класса А к тканевой трансглутаминазе. В настоящее время определение антиглиадиновых антител вследствие низкой чувствительности и специфичности используемых тест-систем рекомендуется только в комплексе с исследованием антител к тканевой трансглутаминазе. При согласовании результатов серологического обнаружения антител и положительных результатах биопсии может быть установлен диагноз целиакия. В случае правильно поставленного диагноза при использовании безглюдиновой диеты отмечается исчезновение симптомов заболевания (Лапин С.В. и Тотолян А.А., 2010).

Наличие клинических симптомов при отрицательных результатах серологического исследования может иметь место у пациентов с селективным дефицитом иммуноглобулина А. В таком случае рекомендовано определение антител к тканевой трансглутаминазе класса G. Для диагностики целиакии может быть рекомендовано выявление генетических маркеров (DQ2 и/или DQ8) ввиду их высокой прогностической значимости (частота встречаемости этих маркеров достигает 97% — у больных целиакией при частоте встречаемости в общей популяции 40%).

Второй группой антител, которые используются в диагностике аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта, являются ANCA. ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела — антитела, специфичные к цитоплазматическим антигенам гранулоцитов и моноцитов. Классическими методами определения ANCA являются иммунофлуоресцентные методы. Методом непрямой иммунофлуоресценции выявлены 2 основных типа свечения:

- цитоплазматический (с-ANCA) тип свечения,
- перинуклеарный (р-ANCA) тип свечения.

Идентифицированы основные антигены для с-ANCA и р-ANCA. В 80–90% антигеном-мишенью для с-ANCA является протеиназа 3 (PR3)-сериновая протеаза из  $\alpha$ -гранул нейтрофилов, в 10–20% эти антитела направлены к другим белкам. р-ANCA образуются к антигенам положительно заряженных перинуклеарных белков.

В 90% случаев р-ANCA-антитела направлены против миелопероксидазы (МРО), локализованной в гранулах нейтрофильных гранулоцитов, в 10% выявляют антитела к следующим антигенам: лактоферрину, эластазе, катепсину G и лизоциму. Однако иммунофлуоресцентный метод не позволяет дифференцировать гранулоцит специфические антинуклеарные антитела (GS-ANA). При выявлении р-ANCA рекомендовано подтверждение полученных результатов методом ИФА (иммуноферментный анализ), который обладает более высокой специфичностью и воспроизводимостью. (Лапин С.В., Тотолян А.А., 2010).

Анти-PR3-антитела коррелируют с клиническим статусом больного, снижаются при терапии, в ремиссию могут отсутствовать. Анти-МРО-антитела также коррелируют с клиническим статусом, они всегда выше в активную фазу болезни и не исчезают в ремиссию.

Показанием к определению специфических ANCA являются такие аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта, как неспецифический язвенный колит, болезнь Крона.

Определение комплекса аутоантител, к числу которых относятся антитела класса G анти-SLA/LP позволяет подтвердить это предположение. Ранее было высказано мнение, что антиген SLA (растворимый антиген печени/печеночно-панкреатический антиген) идентичен цитокератинам печени 8 и 18 или ферменту глутатион-S-трансферазе. В настоящее время известно, что антиген-мишень SLA/LP является цитоплазматической молекулой, участвующей в регуляции биосинтеза белка, ассоциированного с супрессором кодона UGA тРНК (тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота) (Zhang L. et al., 2007).

Помимо антител к SLA/LP с аутоиммунным гепатитом ассоциированы антитела к ядрам клеток (ANA), нативной ДНК, гладко-мышечной ткани (SMA с наиболее важным антигеном-мишенью F-актином), печеночно-почечным микросомам (LKM-1, антиген-мишень — цитохром P450IID6) и гранулоцитам (pANCA). Антитела SLA/LP, по-видимому, имеют наибольшую диагностическую достоверность среди всех аутоантител, синтезируемых при аутоиммунном гепатите. В сыворотке пациентов могут обнаруживаться только антитела к SLA/LP или в сочетании с другими аутоантителами. Антитела к SLA/LP встречаются у 10–30% больных с аутоиммунным гепатитом. Выявление в сыворотке аутоантител SLA/LP позволяет подтвердить наличие аутоиммунного ответа.

Аутоантитела к ядрам клеток и гладким мышцам также часто выявляются при аутоиммунных гепатитах, но встречаются также и у 10–20% пациентов с другими заболеваниями. Аутоантитела к LKM-1 обнаружены только у 1% взрослых с аутоиммунным гепатитом (Лапин С.В. и Тотолян А.А., 2010).

При первичном билиарном циррозе, протекающем в виде негнойного деструктивного воспалительного процесса в желчных протоках (хроническом негнойном деструктивном холангите), характерным является обнаружение в сыворотке крови аутоантител к митохондриальной фракции M2 (AMA M2) и к кислому белку SP100. Примерно у 10–15% пациентов с первичным билиарным циррозом процесс приобретает черты аутоиммунного, что подтверждается обнаружением аутоантител других специфичностей, в частности антител SLA/LP.

Антитела к  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицам  $H^+/K^+$ -АТФазы париетальных клеток желудка выявляются при пернициозной анемии — конечной стадии хронического атрофического гастрита типа А. Причиной пернициозной анемии является дефицит витамина  $B_{12}$ , приводящий к нарушению синтеза ДНК, и как следствие к функциональным и морфологическим нарушениям эритроцитов и их предшественников (Лапин С.В. и Тотолян А.А., 2010).

Аутоантитела к париетальным клеткам выявляют у 80–90% пациентов с пернициозной анемией, у 50% пациентов с атрофическим гастритом без пернициозной анемии. Аутоантитела этой специфичности часто встречаются у пациентов с другими органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, такими как диабет первого типа, аутоиммунный тиреоидит, первичная болезнь Аддисона.

Определение антител к париетальным клеткам менее специфично для пернициозной анемии, чем исследование антител к внутреннему фактору — гликопротеину,



который синтезируется исключительно париетальными клетками желудка. Он необходим для транспорта и всасывания витамина В<sub>12</sub> в тонком кишечнике. Существует два типа антител к внутреннему фактору: антитела I типа блокируют кобаламинсвязывающий сайт на молекуле внутреннего фактора, предотвращая связывание витамина; антитела II типа блокируют сайт, участвующий в связывании комплекса внутренний фактор-кобаламин с рецепторами кишечника (Мазуров В.И., 2005).

Иммунологическое обследование было осуществлено в группе ликвидаторов с обострением хронического панкреатита. В настоящее время появилось достаточное количество исследований, которые указывают на формирование аутоиммунного панкреатита в случае срыва иммунологической толерантности у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта (Бацков С.С. и др., 2010; Okazaki K. et al., 2005; Kamisawa T. et al., 2008; Sugumar A., et al., 2009).

Аутоиммунный панкреатит — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, однако в литературе отсутствуют данные о специфических иммунологических критериях, подтверждающих аутоиммунный характер воспаления. Иммунологические показатели, определяемые в комплексе с клиническими, биохимическими, рентгенологическими данными обследования пациентов, являются косвенными признаками, совокупность которых свидетельствует о нарушении ауто толерантности. Механизмы срыва иммунологической толерантности различны: следствием нарушения центральных механизмов становления иммунологической толерантности — процессов селекции — является появление в крови увеличенного количества аутореактивных клонов Т-хелперов, В-лимфоцитов, периферических механизмов — недостаточность супрессорных влияний при иммунном ответе. Процессы дифференцировки и апоптоза лимфоцитов в центральных органах иммуногенеза продолжают изучаться, среди Т-лимфоцитов с фенотипом «дубль-негативных» и «дубль-позитивных» клеток, т. е. низкодифференцированных, незрелых Т-клеток, высока вероятность присутствия аутореактивных клонов. Повышение в крови уровня этих незрелых Т-клеток, а также аутореактивных клонов В-лимфоцитов рассматривается как условие развития аутоагрессии.

К периферическим гуморальным показателям аутоиммунного процесса относятся повышенные уровни ИЛ-6 — цитокина, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, интерферона- $\gamma$  — фактора, влияющего на аутопрезентацию антигенов собственной ткани, в том числе поджелудочной железы. Показателями низкой супрессорной активности при иммунном ответе являются сниженные уровни синтеза и продукции TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста- $\beta$ ) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) — противовоспалительных цитокинов.

В зарубежной литературе приводится комплекс иммунологических показателей, подтверждающий аутоиммунный характер воспаления в поджелудочной железе, включающий показатели как системного, так и местного иммунитета. К системным относятся повышенные уровни в сыворотке крови  $\gamma$ -фракции, иммуноглобулина G и subclasses иммуноглобулина G4 (Taguchi M. et al., 2005).

Показателями топического воспаления при аутоиммунном панкреатите, по данным зарубежных авторов, являются лимфоплазматическая инфильтрация поджелудочной железы, особенно в области протока, наличие в инфильтрате плазматических клеток, экспрессирующих G4, субпопуляции Т-хелперов и цитотоксических



Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR. Обнаружение в инфильтрированной стенке протока железы собственных клеток, экспрессирующих HLA DR, является общепринятым критерием аутопрезентации, особенно в сочетании с высокой продукцией интерферона- $\gamma$ .

Было проведено обследование 70 ликвидаторов с патологией желудочно-кишечного тракта. Не выявлено изменений количественных характеристик зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+), Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+CD127-), TNK-клеток (CD3+CD(16+56)+), В-лимфоцитов (CD19+) и NK-клеток (CD3-CD(16+56)+), а также активированных NK-клеток (CD3-CD8+) при сопоставлении с показателями популяционной нормы. Иммунорегуляторный индекс превышал референтные значения ( $1,9 \pm 0,1$ ). Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25 — маркер ранней активации ( $11,8 \pm 0,6\%$ ), количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+) ( $6,6 \pm 0,4\%$ ), активированных NK-клеток (CD(16+56)+HLADR+) ( $1,4 \pm 0,1\%$ ) было выше референтных значений. Количество «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов — низкодифференцированных клеток — приближалось к верхней границе популяционной нормы. Количество аутореактивных В-1 лимфоцитов (CD19+CD5+) превышало границы популяционной нормы и сочеталось с высокими уровнями спонтанной продукции ИЛ-6, спонтанной продукции и содержания в сыворотке интерферона- $\gamma$ , значимо превышающими эти показатели у здоровых лиц. Обострение хронического панкреатита подтверждал высокий — в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы — уровень секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови, являющийся фактором местной защиты слизистых оболочек. Среднее значение сывороточного иммуноглобулина Е в этой когорте обследованных превышало в два раза верхнюю границу нормы, а концентрация аутоантител к париетальным клеткам желудка — практически в три раза.

Полученные данные свидетельствуют об активации различных звеньев иммунной системы и превалировании Т-хелперного 2 типа ответа, т. е. подтверждают обострение хронического воспалительного процесса на момент обследования. Таким образом, ввиду отсутствия специфических иммунологических критериев диагностики аутоиммунного панкреатита особое значение приобретает исследование комплекса иммунологических показателей, свидетельствующих о срыве центральных и периферических механизмов иммунологической толерантности, а именно: аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, аутоантител разных специфичностей, интерферона- $\gamma$  и ИЛ-6. Для подтверждения аутоиммунной природы хронического панкреатита при динамическом наблюдении за этими пациентами целесообразно определение в сыворотке крови субкласса G4, специфических антител к антигенам поджелудочной железы (Taguchi M. et al., 2005).

Данные иммунологического обследования ликвидаторов ( $n = 70$ ) и пациентов группы сравнения ( $n = 20$ ) с обострением хронического панкреатита представлены в табл. 3.37.

Сравнение изученных иммунологических параметров выявило достоверное увеличение спонтанной продукции мононуклеарами периферической крови ИЛ-6 в группе ликвидаторов по сравнению с пациентами группы сравнения (см. табл. 3.37) Отмечался повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови. Спонтанная

**Сравнительная характеристика основных иммунологических показателей у ликвидаторов с хроническим панкреатитом и пациентов группы сравнения**

Показатели	Ликвидаторы	Группа сравнения
IL-6 спонт. продукция (пг/мл), [0–50]	120 ± 18*	63 ± 5
IL-6 в сыворотке крови (пг/мл), [0–50]	59 ± 23*	29 ± 13
IFN-γ спонт. продукция, (пг/мл) [0–50]	95 ± 21*	35 ± 17
IFN-γ в сыворотке крови (пг/мл), [0–50]	100 ± 45*	31 ± 14
CD4+CD8+, % [0–5]	2,4 ± 0,2 *	1,2 ± -0,5
CD19+CD5+, % [0–2]	3,5 ± 0,7*	1,2 ± 0,6
CD3+HLADR+ % [0–5]	7,2 ± 0,5*	1,9 ± 0,4
АТ к париетальным клеткам желудка (ед/мл) [0–10]	79 ± 47 *	11,7 ± 2,9

*Примечание.* \* $P < 0,05$  между группой ликвидаторов и группой сравнения, критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

продукция интерферона-γ превышала нормативные значения и уровень спонтанной продукции в контрольной группе. Содержание активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLADR+) в периферической крови в группе ликвидаторов также превышало референтные значения и значения аналогичного показателя в контрольной группе.

Относительное количество «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов (CD4+CD8+), аутореактивных клонов В-клеток было повышенным, что свидетельствует о нарушении иммунологической толерантности у лиц обследованной группы, а эти показатели могут рассматриваться в качестве маркеров прогноза развития аутоиммунных заболеваний у ликвидаторов.

Поликлональную активацию иммунной системы подтверждают выявленные в группе ликвидаторов значимо увеличенные уровни аутоантител. При скрининговом исследовании у 67 из 234 ликвидаторов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в сыворотке крови были выявлены антитела к париетальным клеткам желудка, что составило 29% от всей когорты обследованных. Известно, что аутоантитела к париетальным клеткам выявляют у пациентов с атрофическим гастритом.

Из 70 ликвидаторов у 5 были выявлены повышенные уровни антител к глиадину классов А и G, у 23 (32,8%) повышен уровень антител к глиадину класса А, у 10 (14,3%) — класса G, антитела к трансаминазе класса А были выявлены у двух пациентов (2,8%), класса G — у 10 человек (14,3%). Повышение этих антител является лабораторным диагностическим критерием вторичной целиакии — аутоиммунного заболевания, которое характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки тонкого кишечника и как следствие — морфологической деструкцией и нарушением функции.

Иммунологические нарушения у ликвидаторов с хроническими заболеваниями легких через 24 года после аварии были изучены у 30 ликвидаторов (хронический бронхит с обструкцией, хронический бронхит без обструкции, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) в период ремиссии.

При обследовании ликвидаторов с хроническими заболеваниями легких ( $n = 30$ ) показатели иммунной системы сравнивали с таковыми в группе сравнения, которая

составила 15 человек. В клеточном звене у 24 ликвидаторов с патологией дыхательной системы (80%) выявлена активация (увеличение относительного количества Т-хелперов, сопровождавшееся повышением числа зрелых Т-лимфоцитов CD3+). У 5 (16,7%) лиц этой категории количество «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD8+ в периферической крови превышало нормативные значения, что свидетельствует о нарушении аутоотолерантности.

Исследование количества В-лимфоцитов в периферической крови выявило увеличение количества клеток, экспрессирующих CD19+CD5+ у 20,0% ликвидаторов, т. е. повышение числа аутореактивных В-лимфоцитов (Евстратова И.В., 2004; Suzuki N., 1990)

Таким образом, у 26,6% (у 10% ЛПА обнаруживалось увеличение числа аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, у 6,6% ЛПА было увеличено число «дубль-позитивных» Т-клеток, у 10% — аутореактивных В-лимфоцитов) ликвидаторов исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови позволило выявить предпосылки развития аутоиммунной патологии — увеличение количества аутореактивных Т-, и В-лимфоцитов, что свидетельствует о срыве центральных механизмов становления иммунологической толерантности (Suzuki N., 1990; Евстратова И.В., 2004; Орадовская И.В., 2007).

Из 30 обследованных ЛПА с хроническими заболеваниями легких уровень антифосфолипидных антител превышал нормальные значения у 13 ликвидаторов (37%), что, по-видимому, свидетельствует о наличии вторичного антифосфолипидного синдрома, у 4 (13,3%) выявлен высокий уровень антител к париетальным клеткам желудка, что согласуется с данными И.В. Орадовской (2007). У 60% обследованных ликвидаторов выявлено увеличение как относительного, так и абсолютного количества ТНК-лимфоцитов. ТНК-лимфоциты не только способны осуществлять цитотоксическую активность, но и характеризуются высоким уровнем продукции интерферона- $\gamma$ , необходимого для реализации этой функции. Увеличение этой субпопуляции наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, а также при хронических рецидивирующих вирусных инфекциях и неопластических процессах (Yamamura T., 2007).

Проведенные исследования в группе ликвидаторов с патологией дыхательной системы не выявили снижения количества натуральных киллерных клеток, у 30% обследованных имело место увеличение пула активированных НК-клеток. Как известно, эти клетки относятся к системе врожденного иммунитета, осуществляют в организме неспецифическую противовирусную и противоопухолевую защиту (Сепиашвили Р.И. и др., 2005). Для реализации этой защиты необходима также адекватная продукция интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$ . Однако у 50% обследованных индуцированная продукция интерферона- $\alpha$  в ответ на стандартный индуктор была снижена, что свидетельствует о неадекватной противовирусной и противоопухолевой защите в этой когорте ликвидаторов.

Все обследованные ликвидаторы страдали частыми острыми инфекциями верхних дыхательных путей, обострениями герпетической инфекции. У 66,6% всех обследованных ликвидаторов было увеличено число Т-хелперов, количество специфических цитотоксических лимфоцитов соответствовало нормативным значениям или было снижено, т. е. иммунный ответ развивался преимущественно по Th2-типу

(с образованием антител), менее эффективно в отношении элиминации вирусных возбудителей. Подтверждением тому были результаты изучения особенностей продукции иммуноглобулинов.

Исследование иммуноглобулинов показало, что практически у всех ликвидаторов на момент обследования были повышены уровни IgM, IgG, у 50% — в сочетании с увеличением секреторного IgA, а у 30% — в сочетании с IgE.

Проведенные исследования выявили снижение числа натуральных киллерных клеток, которые относятся к врожденному иммунитету и осуществляют в организме противовирусную защиту.

Персистенцию вирусных патогенов подтверждала активация натуральных киллеров — у 30% обследованных имело место увеличение пула клеток с фенотипом CD3(-)CD8(+). Для эффективного противовирусного иммунного ответа необходима также адекватная продукция интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  (IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ).

У 50% всех обследованных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в ответ на стандартный вирус клетки периферической крови *in vitro* не продуцировали адекватных количеств IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , что свидетельствует о персистенции вирусных патогенов и о снижении функциональной способности клеток, продуцирующих интерфероны в ответ на антигенный стимул (Коробко И.В. и др., 1996).

У 60% обследованных ликвидаторов выявлено увеличение как относительного, так и абсолютного количества НКТ-лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+) — субпопуляции, увеличение численности которой свидетельствует о подключении компенсаторных механизмов в условиях количественной и функциональной недостаточности клеток-эффекторов, осуществляющих киллинг клеток-мишеней, пораженных вирусами.

### *Заключение*

Таким образом, при оценке параметров иммунитета ликвидаторов через 24 года после аварии выделены показатели, совокупность которых свидетельствует о срыве аутоотолерантности. Вследствие нарушения центральных механизмов иммунологической толерантности отмечается увеличение в крови количества аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, снижение числа регуляторных Т-клеток и продукции противовоспалительных цитокинов, оказывающих ингибирующее действие на развитие аутоиммунного ответа. Повышение в крови количества «дубль-негативных» и «дубль-позитивных» Т-клеток, а также аутореактивных клонов В-лимфоцитов рассматривается как условие развития аутоагрессии (Евстратова И.В., 2004; Орадовская И.В., 2007; Suzuki N., 1990).

К гуморальным показателям аутоиммунного процесса относят повышение продукции IL-6, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, IFN- $\gamma$ , увеличение продукции которого способствует представлению антигенов собственных тканей. Показателями низкой супрессорной активности при иммунном ответе являются снижение синтеза и продукции трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и интерлейкина 10 (IL-10) — противовоспалительных цитокинов. (Комаровская М.Е., 1992; Орадовская И.В., 2007; Suzuki N., 1990).

Выявленные особенности иммунного ответа, хроническое иммунное воспаление вносят вклад в формирование особенностей течения заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

## Литература

*Бацков С.С., Андреев А.А., Давыдова Н.И., Бычкова Н.В.* Клинико-иммунологическая характеристика аутоиммунного панкреатита у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2010. — № 3. — С. 10–15

*Бычковская И.Б., Степанова Р.П., Федорцева Р.Ф.* Детерминированные последствия излучения в малых дозах. Особые долгоживущие клеточные эффекты в эндотелии кровеносных сосудов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2000. — № 1. — Т. 45. — С. 26–35.

*Евстратова И.В.* В-1-лимфоциты: физиология, функции, популяционная гетерогенность // Иммунология. — 2004. — Т. 25, № 1. — С. 46–56.

*Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Общая патофизиология. — СПб.: ЭЛСБИ-СПб. — 2001. — 618 с.

*Калинина Н.М., Соколян Н.А., Дрыгина Л.Б.* Аутоиммунная патология эндотелия // Медицинская иммунология. — 2004. — Т. 6. — № 1–2. — С. 25–37

*Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Дрыгина Л.Б., Бычкова Н.В.* Роль нарушений иммунной системы в формировании патологии у ликвидаторов // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС Патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2008. — С. 108–119.

Клиническая ревматология / Под редакцией В.И. Мазурова. — СПб.: Фолиант. — 2005. — 514 с.

*Комаровская М.Е., Дрык С.И., Кривенко С.И., Карканица Я.В.* Влияние рентгеновского облучения на продукцию ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  мононуклеарами периферической крови // Радиобиология. — 1992. — Т. 33. — С. 88–91.

*Коробко И.В., Корытько С.С., Бельтько Т.В., Корбут И.И.* Особенности функционирования системы интерферона у участников ЛПА на ЧАЭС. Взаимосвязь показателей интерферонового статуса с индексами иммунного и гуморального статусов // Иммунология — 1996. — № 1. — С. 56–61.

*Лалин С.В., Толоян А.А.* Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. — СПб.: Человек, 2010. — 272 с.

*Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А.* Иммунология. — М.: Логосфера. — 2007. — 555 с.

*Орадовская И.В.* Иммунологический мониторинг катастрофы в Чернобыле. Отдаленный период (2001–2006 гг.) Итоги многолетних наблюдений // Министерство здравоохранения и социального развития Федеральное медико-биологическое агенство, ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России». — М., 2007. — 602 с.

*Петрищев Н.Н., Власов Т. Д.* Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Дисфункция эндотелия. — СПб., 2003. — С. 4–38.

*Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П.* Физиология естественных киллеров. — М.: Медицина-Здоровье, 2005. — С. 455.

*Сысоев К.А., Комлев А.Д., Калинина Н.М.* Цитокиновый профиль у больных хронической обструктивной болезнью легких // Мед. иммунология. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 87–92.

*Хирманов В.Н., Сидоров М.Г.* Группы риска развития осложнений сердечно-сосудистой патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2009. — № 1. — С. 5–10.

*Ярилин А. А.* Иммунологические нарушения у пострадавших от последствий Чернобыльской аварии и анализ их природы // Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека. Центр экологической политики России. — М., 1996. — С. 68–95.

- Apostolopoulos J., Davenport P., Tipping P.J.* Interleukin-8 production by macrophages from atheromatous plaques // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — Vol. 16. — P. 1007–1012.
- Baecher-Allan C., Brown J.A., Freeman G.J., Haler D.A.* CD4+CD25<sup>high</sup> regulatory cells in human peripheral blood. // *The Journal of Immunology.* — 2001. — Vol. 167. — P. 1245–1253.
- Baecher-Allan C., Wolf E., Hafler D.A.* MHC class II expression identifies functionally distinct human regulatory T cells. // *J. Immunology.* — 2006. — 176 (8). — 4622–4631.
- Burgess M.L., Carrer W.E., Terracio L. et al.,* Integrin-mediated collagen gel contraction by cardiac fibroblasts // *Circ Res.* — 1994. — Vol. 74. — P. 292–298.
- Chandrasekar B., Colston J.T., Freeman G.L.* Induction of proinflammatory cytokines and antioxidant enzyme gene expression following brief myocardial ischemia // *Clin. and Exp. Immunol.* — 1997. — Vol. 108. — P. 346–351.
- Clinton S.K., Libby P.* Cytokines and growth factors in atherogenesis // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1992. — Vol. 116. — P. 1292–1300.
- Colucci W.S.* Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80 (11A). — P. 15L–25L.
- Dalekos G.N., Elisaf M., Bairaktari E.* Increased serum levels of interleukin-1 beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? // *J. Lab. Clin. Med.* — 1997. — Vol. 129. — N 3. — P. 300–308.
- Dinarelo C.A.* Immunology and inflammatory function of the IL1 family // *Ann. Rev. Immunology.* — 2009. — Vol. 27. — P. 519–550.
- Dinarelo C.A.* IL-1: discoveries, controversies and future directions // *Eur. J. Immunology.* — 2010. — Vol. 40. — P. 599–606.
- Emerit I., Alaoni-Youssefi A., Cernjavski M. et al.* Oxidative stress and low dose irradiation // Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control. Contributed papers International Conference held in Seville, Spain, 1997, IA A, Austria, 1997. — P. 1–5.
- Epperly M.W., Travis E.L., Sicora C., Greenberg J.S.* *BiolBlood Marrow Transplant.* — 1999. — Vol. 5 (4). — P. 204–214.
- Ferrari R., Agnoletti L., Comini L. et al.* Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — Spl. B. — P. B2–B11.
- Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al.* Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure // *Circulation.* — 1995. — Vol. 88. — P. 55–61.
- Finkel M.S., Oddis C.V., Jacob T.D. et al.* Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide // *Science.* — 1992. — Vol. 257. — P. 387–389.
- Grumbach I.M., Chen W., Mertens S.A., Harrison D.G.* A negative feedback mechanism involving nitric oxide and nuclear factor kappa-B modulates endothelial nitric oxide synthase transcription // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2005 Oct; 39(4):595–603.
- Hansson G.K., Holm L., Jonsson L.* Detection of activated T-lymphocytes in the human atherosclerotic plaque // *Am. J. Pathol.* — 1989. — P. 487–498.
- Hargreaves R.G., Borthwick N.J., Mantani M.S.G., Piccolella E.* Dissociation of T cell energy from apoptosis by blockade of Fas/Apo-1 (CD95) signaling // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 3099–3107.
- Hasdai D., Scheinowitz M., Leubovitz E.* Increased serum concentrations of interleukin-1 $\beta$  in patients with coronary artery disease // *Heart.* — 1996. — Vol. 76. — P. 24–28.
- Hefli M.A., Harder B.A., Eppenberger H.M., Schaub M.C.* Signaling pathways in cardiac myocyte hypertrophy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1997. — Vol. 29. — P. 2873–2892.
- Iademarco M.F., Barks J.L., Dean D.C.* Regulation of vascular cell adhesion molecule-1 expression by IL-4 and TNF- $\alpha$  in cultured endothelial cells // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95. — P. 264–271.
- Ikeda U., Ikeda M., Kano S., Shimada K.* Neutrophil adherence to rat cardiac myocyte by proinflammatory cytokines // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 23. — P. 647–652.
- Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S.* Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan // *World J. of Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 14, N 32. — P. 4992–4994.
- Kelly R.A., Smith T.W.* Cytokines and cardiac contractile function // *Circulation* — 1997. — Vol. 95. — N 4. — P. 778–781.



*Krown K., Yasui K., Brooker M. et al.* TNF $\alpha$  receptor expression in rat cardiac myocytes: TNF $\alpha$  inhibition of L-type Ca<sup>2+</sup> current and Ca<sup>2+</sup> transients // *FEBS Lett.* — 1995. — Vol. 376. — P. 24–30.

*Li H., Cybulsky M.I., Gimbrone M.A. et al.* Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular cell smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma // *Am. J. Pathol.* — 2003. — Vol. 143. — P. 155–559.

*Narula J., Haider N., Virmani R. et al.* Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1182–1189.

*Natarajan R., Rosdahl J., Gonzales N. et al.* Regulation of 12-lipoxygenase by cytokines in vascular smooth muscle cells // *Hypertension* — 1997. — Vol. 30. — P. 873–879.

*Neta R.* Modulation of radiation damage by cytokines // *Stem Cells.* — 1997. — Vol. 15, Suppl. 2. — P. 87–94.

*Neta R.* Modulation with cytokines of radiation injury: suggested mechanisms of action // *Environ Health Perspect.* — 1997. — Vol. 105, Suppl. 6. — P. 1463–1465.

*Neta R., Oppenheim J.J., Schreiber R.D.* Role of cytokines (IL-1, TNF and TGF $\beta$ ) in natural and lipopolysaccharide-enhanced radioresistance // *J. Exp. Med.* — 1991. — Vol. 173. — P. 1177–1182.

*Neta R., Perlstein R., Vogel S.N.* Role of IL-6 in protection from lethal irradiation and in endocrine responses to IL-1 and tumor necrosis factor // *J. Exp. Med.* — 1992. — Vol. 175. — P. 689–694.

*Okazaki K.* Autoimmune Pancreatitis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Findings and Treatment. The Japanese Experience / *Jop. J. Pancreas.* — 2005. — Vol. 6, Suppl. 1. — P. 89–96.

*Packer M.* Is tumor necrosis factor an important neurohormonal mechanism in chronic heart failure? // *Circulation.* — 1995. — Vol. 95. — P. 1879–1882.

*Raines E.W., Dower S.K., Ross R.* Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cells is due to PDGF-AA // *Science.* — 1989. — Vol. 243. — P. 393–396.

*Rubin P., Johnston C.J., Williams J.P.* A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis // *Int. J. of Rad. Onc. Biol. Physics* — 1995. — Vol. 33. — N 1. — P. 99–109.

*Sasamura H., Nakazato Y., Hayashida T. et al.* Regulation of vascular type 1 angiotensin receptors by cytokines // *Hypertension* — 1997. — Vol. 30. — P. 35–41.

*Savitsky D., Calame K.* B-1 B lymphocytes require Blimp-1 for immunoglobulin secretion // *J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 203. — P. 2305–2314.

*Squadrito F., Altavilla D., Zingarelli B. et al.* Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Eur. J. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 237. — P. 223–230.

*Sugumar A., Shari S.* Autoimmune pancreatitis: An Update // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.* — 2009. — Vol. 3. — N 4.

*Suzuki N., Sakane T., Engleman E.G.* Anti-DNA antibody production by CD5+ and CD5-B cells of patients with systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Invest.* — 1990. — 85 (1). — P. 238–247.

*Taguchi M., Aridome G., Abbe S., Kume K. et al.* Autoimmune pancreatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration in salivary glands and biliary tract // *World J. of Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 11, N 35. — P. 5577–5581.

*Testa M., Yeh M., Lee P. et al.* Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease of hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 28. — P. 964–971.

*Thaik C.M., Calderone A., Takahashi N., Colucci W.S.* Interleukin-1 $\beta$  modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96. — P. 1093–1099.

*Torre-Amione G., Kapiada S., Benedict C. et al.* Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 27. — P. 120–206.

*Yamamura T., Sakuishi K., Illes Z., Miyake S.* Understanding the behavior of invariant NKT cells in autoimmune diseases // *J. Neuroimmunol.* — 2007. — Vol. 191, N 1–2. — P. 8–15.

*Yue T., Wang X., Sung C. et al.* Interleukin 8: a mitogen and chemoattractant for vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.* — 1994. — Vol. 75. — P. 1–7.

*Zhang L., Notohara K., Levy M.J., Chari S.T., Smyrk T.C.* IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis // *Mod. Pathol.* — 2007. — Vol. 20, N 1. — P. 23–28.



### 3.6. ОЦЕНКА МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИЙ НА ЧАЭС

Под влиянием комплекса факторов окружающей среды происходят патологические функциональные и морфологические изменения в различных органах и системах. В связи с этим при рассмотрении медицинских последствий аварии на ЧАЭС приходится считаться не только с радиационным воздействием, но и с неблагоприятными экологическими факторами, в частности токсичными химическими веществами. Необходимо учитывать возможность и последующих сочетанных воздействий факторов радиационной и нерадиационной природы в процессе повседневной жизни участников ликвидации радиационной аварии.

Наличие многочисленных биоэлементов в организме и концентрация их в определенных органах и тканях не случайны, а связаны с их биологической ролью в процессах жизнедеятельности организма (Микроэлементы..., 1991; Роль Микроэлементов..., 1995; Шубик В.М. и др., 2006). Каждый химический элемент выполняет определенную физиологическую роль, и отдельные элементы друг друга не заменяют. Химические элементы входят в состав и участвуют в образовании витаминов, ферментов, гормонов и других веществ, регулирующих биохимические процессы. Таким образом, все процессы обмена веществ в организме, включая внутриклеточный, совершаются при обязательном участии определенных химических элементов.

Общеизвестно, что биологические эффекты большинства биоэлементов дозозависимы, поэтому как их недостаток, так и избыток приводят к развитию патологических процессов — биоэлементозов.

По результатам научных исследований последних лет одним из факторов риска развития функциональных и соматических расстройств является нарушение гомеостаза макро- и микроэлементов, которое приводит к снижению резервов здоровья.

Так, по данным литературы, у лиц, подверженных влиянию токсических факторов, описаны случаи увеличения заболеваемости инфекционными, респираторными заболеваниями, функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, что авторы связывают с изменением гормонального и иммунного статусов, в функционировании которых большую роль играют биоэлементы (Микроэлементы..., 1991; Кудрин А.В. и др., 2007; Шубик В.М. и др., 2006).

При рассмотрении причин повышенной заболеваемости ликвидаторов аварии на ЧАЭС приходится считаться не только с действием радиации и стресса, но и влиянием неблагоприятных экологических факторов.

Ликвидаторы уже на ранних стадиях аварии подвергались воздействию химических веществ. На разрушенный реактор было сброшено около 5000 т различных материалов, в том числе 40 т соединений бора, 600 т доломита, 1800 т глины и песка, около 2500 т металлического свинца. В раскаленной зоне (2000 °С) свинец плавился и испарялся в виде высокодисперсной парогазовой фазы и загрязнял окружающую среду. В 1-й месяц после аварии в ряде населенных пунктов на расстоянии 80–120 км от ЧАЭС концентрации свинца превышали ПДК в 10–12 раз (Шубик В.М. и др., 2006).

В период с февраля 2008 по февраль 2010 г. во ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России проведено исследование биоэлементного статуса 340 ликвидаторов

последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции, проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской обл. не менее 5 последних лет. Возраст ликвидаторов варьировался в диапазоне от 45 до 65 лет. Всего выполнено 600 анализов по определению содержания спектра биоэлементов в различных биосубстратах (волосы, сыворотка крови). Фиксировались: год участия в ликвидации аварии и полученная доза внешнего ионизирующего облучения, характер питания, профессиональный анамнез пациентов. У пациентов методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) определялось содержание 23 биоэлементов в сыворотке крови (Na, Mg, P, Al, Ca, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, As, Rb, Sr, Ag, Cd, Tl, Pb, Hg, Se, I, Cs), 30 биоэлементов в пробах волос (вышеуказанных для сыворотки крови и дополнительно В, Be, К, Ва, Li, Мо, Fe) и 27 биоэлементов в слюне (тот же спектр, что в пробах волос, за исключением Li, Мо, Cs). В качестве группы сравнения использовали контрольную (эталонную) группу (103 человека) практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 30 лет. Естественно, в качестве группы сравнения желательно использовать более старшую возрастную группу, но, во-первых, в ней трудно исключить людей с соматической патологией, во-вторых, опыт исследования биоэлементов показал отсутствие связи между концентрацией большинства биоэлементов и возрастом исследуемого.

Микроэлементный состав волос отражает процессы, годами протекающие в организме человека. Концентрация всех химических элементов в волосах многократно выше, чем в привычных для анализа жидкостях — крови и моче. Статистика показывает, что содержание микроэлементов в волосах отражает микроэлементный статус организма в целом и пробы волос являются интегральным показателем минерального обмена. Из этого следует, что волосы обладают самой высокой информативностью для оценки уровня жизненно необходимых макро- и микроэлементов в организме.

В пробах волос ликвидаторов выявлено снижение уровня содержания жизненно необходимых биоэлементов: магния, фосфора, кальция, железа, хрома, лития, меди, цинка, селена по сравнению с контрольной группой (табл. 3.38, рис. 3.11).

Магний, кальций, фосфор участвуют в формировании костной ткани. Низкий уровень содержания данных элементов, подтверждается тем, что патология костно-мышечной системы занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний у ликвидаторов. Кроме того, магний отвечает за нервно-мышечную проводимость (как и кальций), является коэнзимом в углеводном и белковом обмене и неотъемлемым компонентом внутриклеточной жидкости. Фосфор — элемент органических соединений, буферных растворов, участвует в трансформации энергии клеток.

Железо отвечает за транспорт кислорода, участвует в формировании активных центров ферментов (оксидазы, гидроксилазы, СОД). Железозависимый цитохром P-450 участвует в гидроксилировании различных ксенобиотиков (канцерогенных веществ, органических соединений тяжелых металлов). При дефиците железа снижается активность ферментов, белков, рецепторного аппарата клеток. Недостаточное содержание железа в организме вызывает резкое угнетение цитотоксической функции клеток-киллеров и снижением продукции макрофагами интерферона.

Хром влияет на активность фактора толерантности к глюкозе и на гомеостаз сывороточного холестерина, его недостаток может способствовать развитию метаболического

Таблица 3.38

Содержание жизненно необходимых биоэлементов в пробах волос у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (340 человек) и контрольной (эталонной) группы (103 человека), мкг/г

Элемент	Ликвидаторы			Контрольная группа		
	Me	q25	q75	Me	q25	q75
Бор	2,200	1,200	3,000	0,304	0,082	1,963
Ванадий	0,170	0,080	0,300	0,107	0,050	0,218
Железо	22,10***	14,85	32,96	38,92	22,75	51,41
Йод	0,080	0,030	0,180	0,118	0,013	0,129
Калий	147,7***	85,61	276,8	253,5	140,1	303,7
Кальций	279,3***	178,8	505,3	516,4	377,6	1422,0
Кобальт	0,020	0,010	0,040	0,019	0,009	0,037
Литий	0,009***	0,003	0,022	0,017	0,002	0,033
Магний	22,03***	12,80	33,70	61,46	23,20	136,0
Марганец	0,480***	0,270	0,830	0,242	0,123	0,434
Медь	5,980***	3,320	9,900	10,86	5,75	19,25
Молибден	0,029***	0,020	0,050	0,021	0,011	0,069
Мышьяк	0,040**	0,001	0,100	0,060	0,035	0,173
Натрий	244,7***	136,9	571,0	63,3	39,3	105,1
Селен	0,420***	0,200	0,780	1,350	0,208	1,880
Фосфор	90,28*	56,30	135,2	118,9	72,28	157,2
Хром	0,240***	0,130	0,610	1,305	0,788	1,687
Цинк	62,32**	38,57	100,10	135,0	64,67	190,5

Примечания: Me — медиана; q25 — нижний квартиль; q75 — верхний квартиль; \* — достоверное отличие значения показателя от соответствующего значения показателя контрольной группы при  $P < 0,05$ ; \*\* достоверное отличие значения показателя от соответствующего значения показателя контрольной группы при  $P < 0,01$ ; \*\*\* достоверное отличие значения показателя от соответствующего значения показателя контрольной группы при  $P < 0,001$ .

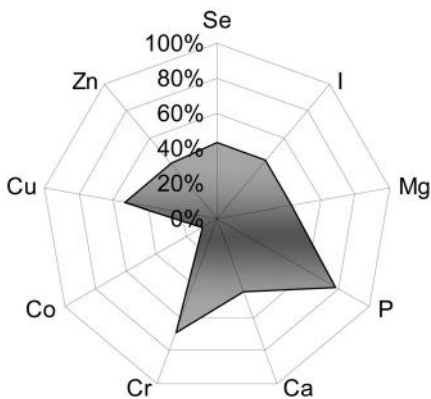


Рис. 3.11. Доля ликвидаторов с нормальным содержанием жизненно необходимых биоэлементов в пробах волос

синдрома. Недостаток лития способствует снижению продукции ФНО-альфа, важного медиатора воспаления и иммунного ответа.

Дефицит цинка отрицательно влияет на целый ряд систем организма, так как цинк является кофактором целого ряда ферментов: инсулина, СОД, дигидрокортикостерона и др. Цинк принимает участие в процессах деления и дифференцировки клеток, формировании Т-клеточного иммунитета. В условиях избытка кадмия дефицит цинка усугубляется, так как кадмий способен вытеснять цинк из организма.

Сочетанный дефицит меди, цинка, магния и селена существенно ослабляет систему антиоксидантной защиты.

Селен — один из важнейших жизненно необходимых элементов. Все основные эффекты селена — антиапоптотическое, противовирусное, антибактериальное, противоопухолевое, противовирусное и антистрессовое действие обусловлены экспрессией многочисленных внутриклеточных селензависимых ферментов. Недостаточное содержание селена в организме человека повышает токсическое действие различных экопатогенов: тяжелых металлов (кадмия, свинца, ртути) и мышьяка.

Отсутствие достоверных отличий между группами в содержании йода и кобальта объясняется дефицитом данных микроэлементов, характерным для Северо-Западного региона (табл. 3.38). В связи с этим необходимо учитывать, что пониженное содержание кобальта в организме человека тормозит лейкопоз и продукцию ФНО-альфа, а постоянный недостаток йода приводит в первую очередь к снижению синтеза и секреции основного гормона щитовидной железы  $T_4$ .

При оценке содержания токсических элементов в волосах ликвидаторов выявлено повышенное содержание алюминия, кадмия, рублидия и свинца (табл. 3.39, рис. 3.12).

Свинец и кадмий обладают генотоксическими мутагенными свойствами (индукция хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека). Из литературных источников известно, что данные токсические элементы вызывают подавление антителогенеза (Ig M, Ig G), снижают антителозависимую и митогениндуцированную клеточную цитотоксичность и подавляют функции макрофагов, которые играют крайне важную роль в иммунном ответе, представляя Т-клеткам антиген и запуская иммунный ответ.

Избыток алюминия приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, нарушению обмена магния, цинка, меди, угнетению иммунной системы.

Количественное определение химических элементов в сыворотке крови отражает текущее состояние обмена конкретного вещества, так как она является транспортным средом, в которой элемент находится от момента его поступления в организм человека до транспортировки его к месту осуществления физиологического действия, депонирования или экскреции из организма. Ряд механизмов в организме направлен на поддержание постоянства гомеостаза. В связи с вышесказанным при оценке содержания микроэлементов в сыворотке крови ниже процент достоверных различий в содержании биоэлементов между сравниваемыми группами (табл. 3.40, 3.41). Так, достоверных различий в содержании токсических биоэлементов в сыворотке крови не было выявлено. Однако следует отметить, что при анализе жизненно необходимых веществ в группе обследованных ликвидаторов последствий аварии в сыворотке крови наблюдается повышенное содержание цинка ( $P < 0,001$ ) и пониженное содержание хрома ( $P < 0,001$ ) (см. табл. 3.40).

Таблица 3.39

Содержание токсических биоэлементов в пробах волос у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (340 человек) и контрольной (эталонной) группы (103 человека), мкг/г

Элемент	Ликвидаторы			Контрольная группа		
	Me	q25	q75	Me	q25	q75
Алюминий	19,47**	11,99	29,00	2,461	1,210	5,980
Барий	0,850	0,340	2,100	0,705	0,322	2,620
Бериллий	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001
Кадмий	0,050***	0,020	0,100	0,011	0,006	0,021
Никель	0,600	0,230	1,500	0,646	0,297	1,457
Ртуть	0,070	0,030	0,150	0,070	0,051	0,110
Рубидий	0,110***	0,040	0,240	0,030	0,012	0,054
Свинец	1,640***	0,570	3,300	0,168	0,079	0,410
Серебро	0,040	0,010	0,170	0,046	0,022	0,116
Стронций	0,720	0,340	1,640	0,705	0,283	1,298
Талий	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Цезий	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001

Примечания: Me — медиана; q25 — нижний квартиль; q75 — верхний квартиль; \* достоверное отличие значения показателя от соответствующего значения показателя контрольной группы при  $P < 0,05$ ; \*\* достоверное отличие значения показателя от соответствующего значения показателя контрольной группы  $P < 0,01$ ; \*\*\* достоверное отличие значения показателя от соответствующего значения показателя контрольной группы при  $P < 0,001$ .

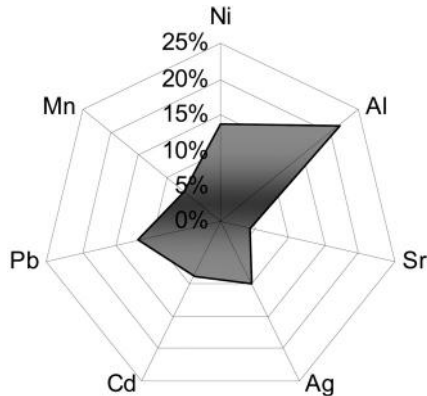


Рис. 3.12. Доля ликвидаторов с избыточным содержанием токсичных микроэлементов в пробах волос

Таблица 3.40

**Содержание жизненно необходимых биоэлементов в сыворотке крови у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (340 человек) и контрольной (эталонной) группы (103 человека), мг/мл**

Элемент	Ликвидаторы			Контрольная группа		
	Me	q25	q75	Me	q25	q75
Ванадий	0,180	0,080	0,200	0,092	0,076	0,111
Йод	0,030	0,020	0,060	0,024	0,020	0,050
Кальций	96,95	68,80	119,3	102,50	68,95	140,3
Кобальт	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,006
Магний	25,65	18,90	31,89	27,38	16,40	33,50
Марганец	0,090	0,030	0,180	0,061	0,031	0,166
Медь	1,030	0,800	1,230	0,611	0,509	0,869
Мышьяк	0,020	0,000	0,050	0,023	0,002	0,051
Натрий	2962,5	2499,0	3256,9	2866,0	2393,0	3336,0
Селен	0,140	0,070	0,220	0,182	0,082	0,245
Фосфор	96,05	77,20	118,5	98,20	87,06	119,5
Хром	0,060***	0,010	0,090	0,178	0,128	0,230
Цинк	2,900***	1,200	6,200	1,300	1,080	1,980

*Примечания:* Me — медиана; q25 — нижний квартиль; q75 — верхний квартиль; \* достоверное отличие значения показателя от соответствующего значения показателя группы сравнения  $P < 0,05$ ; \*\* достоверное отличие значения показателя от соответствующего значения показателя группы сравнения  $P < 0,01$ ; \*\*\* достоверное отличие значения показателя от соответствующего значения показателя группы сравнения  $P < 0,001$ .

Таблица 3.41

**Содержание токсических биоэлементов в сыворотке крови у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (340 человек) и контрольной (эталонной) группы (103 человека), мг/мл**

Элемент	Ликвидаторы			Контрольная группа		
	Me	q25	q75	Me	q25	q75
Алюминий	9,365	5,275	13,02	9,091	3,950	11,41
Кадмий	0,000	0,000	0,000	0,009	0,003	0,015
Никель	0,030	0,000	0,050	0,07	0,000	0,042
Ртуть	0,000	0,000	0,005	0,000	0,000	0,010
Рубидий	0,180	0,130	0,225	0,156	0,117	0,282
Свинец	0,120	0,000	0,210	0,125	0,002	0,195
Серебро	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Стронций	0,080	0,050	0,120	0,085	0,054	0,120
Талий	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Цезий	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

*Примечания:* Me — медиана; q25 — нижний квартиль; q75 — верхний квартиль.

Отклонение в физиологически оптимальных внутри- и внеклеточных уровнях цинка и хрома говорит о напряженном состоянии их обмена. Из литературы известно, что повышенное содержание цинка в сыворотке крови может указывать на повышенную способность к образованию микролитов, а пониженное содержание хрома — о возможном снижении толерантности к глюкозе (роль микроэлементов..., 1995).

При анализе взаимосвязи дисбаланса микроэлементов с возрастом, местом проживания, питанием, годом участия в ликвидации последствий аварии, дозой облучения, спецификой работы достоверных корреляционных связей выявлено не было.

Таким образом, проведенные исследования выявили нарушения микроэлементного статуса у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Полученные данные вносят существенный вклад в клиническую картину, в особенности формирования соматической патологии и должны учитываться при проведении терапевтических мероприятий.

### Литература

Кудрин А.В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 544 с.

Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.

Роль микроэлементов в нарушении и коррекции металло-лигандного гомеостаза / Ю.И. Афанасьев и [др.] // Вестник РАН. — 1995. — № 10. — С. 44–48.

Шубик В.М. Сравнительная характеристика некоторых показателей здоровья у ликвидаторов различных радиационных аварий / В.М. Шубик // Радиационная гигиена. — 2010. — Т. 3, № 1. — С. 10–16.

### 3.7. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

Развитие и внедрение в практическую медицину высокотехнологичных методов лечения потребовали создания принципиально новых диагностических подходов, что привело к появлению нового направления — молекулярно-генетической диагностики. Она основана на детекции нуклеиновых кислот макро- и микроорганизмов в разнообразном клиническом материале. В настоящее время в области инфекционных болезней новым «золотым стандартом» служат амплификационные тесты (ПЦР и ПЦР в режиме реального времени), которые наряду с быстротой исполнения (анализ занимает 6–8 ч) обладают наивысшей чувствительностью и специфичностью при идентификации генетического материала возбудителя и оценке его количественных характеристик. Такой комплексный подход оказывается максимально эффективным для верификации диагноза и исхода проводимой терапии и успешно применяется в клинической практике для диагностики возбудителей вирусных и бактериальных инфекций, включая вирусы герпеса, гепатита В и С и целого ряда трудно диагностируемых другими лабораторными методами микроорганизмов. Применение молекулярных тестов в диагностике различной соматической патологии у лиц, участвовавших в ликвидации последствий на ЧАЭС, особенно ак-



туально в связи с разнообразием имеющихся у них в анамнезе заболеваний и особенностью их клинического течения.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенное хроническое заболевание, течение которого характеризуется периодически возникающими обострениями, являющимися основной причиной медленно прогрессирующей бронхолегочной патологии. До 70% обострений имеют инфекционную природу, и своевременное определение вида возбудителя является наиболее актуальным при выборе антимикробной терапии (Sethi S., Murphy T.F., 2001). В структуре этиологических возбудителей, выявляемых в мокроте у пациентов с обострениями ХОБЛ, ключевое место занимают инфекции респираторного тракта. Согласно результатам многочисленных исследований, доминирующими микроорганизмами и наиболее вероятными возбудителями являются *Haemophilus influenzae* (13–46%), *Streptococcus pneumoniae* (7–26%) и *Moraxella catarrhalis* (9–20%) (Roche N., Nuchon G., 2004). Диагностическую ценность микробиологического исследования мокроты ограничивает продолжительность исследования, высокая вероятность контаминации образцов микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и воспалительный тип мазка. Молекулярные методы диагностики, а именно классическая ПЦР, имеют неоспоримое преимущество при исследовании такого биологического материала.

Нами было обследовано 68 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, находившихся на лечении во ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России с диагнозом ХОБЛ. Промывные воды бронхов использовали в качестве материала для исследования. Выявление бактериальных возбудителей *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Chlamydia pneumoniae* проводили с помощью ПЦР с последующей визуализацией результата в агарозном геле. Для анализа использовали тест-системы фирмы ООО «Изоген» (Москва).

Согласно полученным данным, в промывных водах бронхов ликвидаторов с ХОБЛ изучаемые инфекционные возбудители выявлялись в 88% случаев. Среди положительных образцов *Streptococcus pneumoniae* обнаруживался в 100% случаев (40% — моноинфекция; 60% — микст-инфекция). Остальные возбудители выявлялись только в составе микст-инфекции с частотой 36,7% — *Haemophilus influenzae*, по 3,3% — *Moraxella catarrhalis* и *Chlamydia pneumoniae*. Наиболее частое сочетание возбудителей *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* детектировалось в 36,7% случаев. Одновременное присутствие трех микроорганизмов было установлено у 3,3% пациентов с ХОБЛ. Высокая частота обнаружения *Streptococcus pneumoniae* укладывается в концепцию того, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается колонизация дыхательных путей патогенной бактериальной микрофлорой, которая может являться резервуаром для последующих обострений. При этом трактовка результатов ПЦР-анализа затруднена отсутствием количественных показателей бактериальной нагрузки, но наличие микст-инфекции, вероятнее всего, будет указывать на стадию обострения инфекционной природы. Соответственно в силу имеющихся особенностей течения ХОБЛ ПЦР-исследование можно использовать в клинической практике только как экспресс метод, с целью повышения эффективности эмпирической терапии среди пациентов с данной патологией в стадии обострения. Возможности данного метода при оценке эрадикации возбудителя, как в случае с *Helicobacter pylori*

(НР), на сегодняшний день не изучены и будут представлять несомненный интерес для клиницистов.

В 70-х годах прошлого века были выполнены крупные многоцентровые исследования, посвящённые изучению роли респираторных вирусов в этиологии обострений ХОБЛ. Согласно полученным данным, до 30% случаев инфекционных обострений имело вирусную природу. Основными «виновниками» ухудшения состояния больных ХОБЛ являются вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, коронавирус, аденовирус (Seemungal T.A. et al., 2001). На сегодняшний день диагностика этих возбудителей стала возможна именно благодаря разработке и внедрению в клиническую практику ПЦР тест-систем, направленных на выявление генетического материала вируса. Своевременное подтверждение вирусной причины обострения ХОБЛ и других хронических заболеваний позволит избежать необоснованного назначения антибактериальной терапии.

В свою очередь, диагностика вирусных возбудителей имеет большое клиническое значение не только для дифференциальной диагностики. Целый ряд соматических и онкологических заболеваний либо имеют в основе своего возникновения вирусную инфекционную природу (вирусный гепатит, рак шейки матки, *лимфома Беркитта* и др.), либо ассоциированы с вирусами (аутоиммунные заболевания: ревматические болезни, васкулиты, неспецифический язвенный колит и др.). В последнем случае наибольший интерес представляют хронические формы вирусных инфекций, так как именно они являются постоянным источником рецидивов, приводящих к развитию заболевания. Классическим примером такой инфекции являются инфекции, вызванные вирусами герпеса (ВГ). Среди многочисленных представителей этого семейства восемь типов патогенны для человека. Они обладают широким клеточным тропизмом, за счет чего способны вовлекать в инфекционный процесс многие органы и системы, вызывая многообразие герпесвирусассоциированных заболеваний (Fujinami R.S. et al., 2006).

ВГ после первичного инфицирования (в детском возрасте) пожизненно персистируют в организме человека бессимптомно. Периодическое активное размножение вируса, сопровождающееся клиническими проявлениями, часто наблюдается на фоне снижения общей иммунореактивности организма, которое происходит под влиянием различных эндо- и экзогенных провоцирующих факторов, в числе которых профессиональные факторы риска. С другой стороны хроническое течение инфекционного процесса само по себе приводит к иммунной перестройке организма: развитию вторичной иммунной недостаточности, угнетению реакции клеточного иммунитета, снижению неспецифической защиты организма. Это может происходить в результате поражения некоторыми ГВ, а именно вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6) (так называемые лимфотропные вирусы) непосредственно самих клеток иммунной системы, что, в свою очередь, вызывает развитие иммунодефицитных состояний. Обладая тропностью к широкому спектру тканей, преимущественно лимфоидного происхождения, ВЭБ и ВГЧ6 часто детектируются одновременно. Показано, что ВГЧ6-инфекция активирует репликацию ВЭБ из латентного состояния, усиливая его трансформирующую активность. Напротив, присутствие ВЭБ в В-клетках делает их более чувствительными к ВГЧ6-инфекции (DeBolle L. et al., 2005).

60 ликвидаторов были обследованы на наличие хронической инфекции, обусловленной вирусами герпеса человека 6-го типа и Эпштейна–Барр. В качестве материала для исследования использовали биологическую жидкость — слюну. Выявление ВЭБ и ВГЧ6 проводили с помощью метода ПЦР в качественном и количественном форматах. Для анализа использовали тест-системы фирмы «АмплиСенс» ЦНИИ МЗРФ эпидемиологии (Москва). Результат оценивали в режиме реального времени и при помощи горизонтального электрофореза в 2%-м агарозном геле, окрашенном бромидом этидия с последующей визуализацией ПЦР-продуктов в ультрафиолетовом свете. Длина амплифицированного специфического ДНК-фрагмента составляла 290 пар оснований (п.о.) для ВЭБ и 380 п. о. для ВГЧ 6-го типа.

По данным нашего исследования, в группе ликвидаторов мы наблюдаем, что 83,3% (50/60) обследованных имеют хронический резервуар инфекции в слюне, обусловленной вирусами Эпштейна–Барр и герпеса 6-го типа. Среди группы инфицированных пациентов у 74% (37/50) секретируется ВЭБ и у 88% — ВГЧ6. Смешанная форма инфекции, представленная двумя вирусами, выявлена у 62% ликвидаторов. Полученные результаты согласуются с эпидемиологическими данными по распространенности этого вида инфекций в популяции. Однако способность вирусов оставаться в организме в латентном состоянии или интегрироваться в клеточную ДНК осложняет интерпретацию ПЦР-анализа. В отличие от латентной инфекции с минимальным количеством инфекта ( $\geq 1000$  копий), хроническая инфекция с высокой вирусной нагрузкой ( $< 10\ 000$  копий) является признаком вирусной активности. В этой связи, учитывая высокий процент здоровых носителей, информативность исследования повышается при использовании количественных показателей. Согласно полученным результатам исследования, в 86,4% образцов слюны уровень вирусной нагрузки составил для ВПГ6 до  $10^3$  копий ДНК/ $10^5$  клеток и в 6,8% — выше  $10^3$  копий ДНК/ $10^5$  клеток. Среди ВЭБ-положительных образцов концентрация выше  $10^3$  копий ДНК/ $10^5$  клеток отмечалась в 30% случаев и при варианте микст-инфекции — в 9,7%.

Частое выявление ДНК ВЭБ и ВГЧ6 в слюне подтверждает, что слюнные железы являются потенциальным местом для персистенции вирусов и при активной вирусной репликации слюна является источником инфицирования. Реактивация же вирусной инфекции может интерпретироваться как следствие иммунной дисфункции (напряженность противовирусного иммунитета), при которой ВЭБ и ВГЧ6 действуют как оппортунистические патогены, приводя к более тяжелому, с необычными клиническими проявлениями, течению основного заболевания.

Заболевания, ассоциированные с НР, занимают одно из первых мест в мире по распространенности. К ним относят хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфому и аденокарциному желудка. Механизм повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки при хеликобактерной инфекции изучен в последние годы достаточно подробно. На клиническом и экспериментальном материале доказано, что НР стимулирует апоптозы, тем самым усиливая гибель клеток в краях язв, что и затрудняет их заживление. Молекулярно-генетические исследования последних лет подтверждают данные о гетерогенности выделяемых штаммов НР. Имеются доказательства существования различных генотипов НР, которые отличаются по факторам виру-

лентности. В настоящее время изучается вопрос о возможности использования данных о патогенности штаммов НР для обоснования адекватного лечения пациентов с гастродуоденальными заболеваниями.

Естественной средой обитания НР является слизь желудка. Благодаря своему строению и продукции указанных веществ бактерии способны преодолевать защитные барьеры желудка, прикрепляться к клеткам желудочного эпителия, колонизируя слизистую оболочку, повреждать ее и вызывать развитие хронического патологического процесса (Цуканов В.В., 2006).

Нами проведено эпидемиологическое исследование распространенности хеликобактерной инфекции при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проживающих на территории Северо-Западного региона России. Наличие в анамнезе гастродуоденальных заболеваний явилось критерием отбора ликвидаторов в исследуемую группу. Обследованы 240 ликвидаторов, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России с 2006 по 2010 г. Из них 132 человека были обследованы в динамике после проведения эрадикационной терапии и 108 — однократно.

В качестве материала для исследования использовали биопсийный материал, полученный при эзофагогастродуоденоскопии слизистой оболочки антрального отдела и тела слизистой оболочки желудка пациента. Процедура забора исследуемого материала при фиброгастроскопии проводилась в соответствии с требованиями, предъявляемыми к забору, транспортировке и хранению клинического материала для ПЦР-диагностики (МР МЗ РФ ЦНИИ эпидемиологии, г. Москва). Диагностику *Helicobacter pylori* проводили методом ПЦР с помощью комплекта реагентов фирмы «АмплиСенс» ЦНИИ МЗРФ эпидемиологии, г. Москва.

За указанный период обследовано 896 биоптатов. Среди них: 450 — материал из антрального отдела и 446 — из тела слизистой оболочки желудка.

В ходе первичного диагностического скрининга биопсийного материала СОЖ ДНК НР была выявлена у 204 из 240 ликвидаторов, что составило 85% от общего числа обследованных. Анализ клинического материала обеих локализаций был проведен у 228 пациентов. Было установлено, что в 80,3% биоптатов НР-инфицированность распространялась на антральный отдел и тело желудка, в 6,6% случаев НР регистрировался в одном из двух биоптатов. Доля ДНК НР-отрицательных (НР-) образцов составила 13,1%. Полученные в ходе исследования результаты убедительно доказывают высокую степень инфицированности НР ликвидаторов с заболеваниями ЖКТ, проживающих в Северо-Западном регионе России, и не отличаются от аналогичных показателей у пациентов, страдающих различными поражениями гастродуоденальной зоны.

В большинстве эпидемиологических исследований отмечается разный уровень выявляемости НР в СОЖ. Самая низкая встречаемость НР обнаруживается среди пациентов с нормальной слизистой оболочкой желудка (до 23,8%), выше при гастритах — до 60%, при ЯБДК и ЯБЖ — до 85% и раке желудка — 100% (Цуканов В.В., 2006). В ходе работы была проанализирована взаимосвязь НР-инфекции с различными кислотозависимыми заболеваниями у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (Филиппова Ю.Н. и др., 2008). С этой целью на основании клинико- лабора-

торных данных из общего числа первично обследованных была отобрана группа из 95 ликвидаторов (ликвидаторы, поступившие на лечение в 2006 и 2007 гг.), которая включала 66 человек с гастритом, 27 человек с язвенной болезнью (из них: 19 — с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, 4 — с язвенной болезнью желудка, 4 — с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки) и 2 человека с аденокарциномой желудка.

В группе пациентов с хроническими гастритами частота выявления ДНК НР составила 84,8%, с язвенной болезнью (ЯБ) — 85,2% и аденокарциномой — 100%. Анализ полученных результатов показал отсутствие связи между различными кислотозависимыми заболеваниями и НР-инфицированностью слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка ( $P > 0,05$ ). Частоты встречаемости НР в разных группах достоверно не различались ( $P > 0,05$ ). Однако в группе ликвидаторов с ЯБ (27 человек) была установлена связь между присутствием НР (одновременно в антральном отделе и теле желудка) и данным заболеванием ( $P < 0,001$ ). Кроме того, ДНК НР была верифицирована у всех пациентов в стадии обострения ЯБ (100%), тогда как в стадии ремиссии только у 70,6% обследованных результат был положительным. У 29,4% ликвидаторов в стадии ремиссии ДНК НР не обнаружена.

При исследовании биопсийного материала из антрального отдела желудка было показано, что хронический диффузный гастрит (ХДГ) и хронический атрофический гастрит (ХАГ) ассоциированы с НР-инфекцией ( $P < 0,001$ ).

Воспаление слизистой оболочки желудка, возникающее в результате взаимодействия НР с клетками желудочного эпителия, является центральным звеном патогенеза гастродуоденальных заболеваний. По мере развития инфекции слизистая оболочка желудка проходит ряд необратимых изменений, связанных с процессами атрофии и последующим развитием кишечной метаплазии (Ohata, 2004). На основании клинико-морфологических критериев группа ликвидаторов с гастритами была поделена на подгруппы с хроническим диффузным и хроническим атрофическим гастритами. В ходе проведенного анализа было показано, что ДНК НР в слизистой оболочке антрального отдела и тела желудка выявляется достоверно чаще у пациентов с ХДГ по сравнению с группой пациентов с ХАГ ( $P < 0,001$  и  $P < 0,05$  соответственно).

Возможно, показанная в нашем исследовании более низкая НР-инфицированность пациентов с ХАГ по сравнению с ХДГ является следствием отсутствия субстрата для адгезии и колонизации *Helicobacter pylori* на атрофированной слизистой. Полученные нами результаты косвенно подтверждают, что на определенной стадии заболевания дальнейшее прогрессирование патологического процесса может происходить без участия НР. С другой стороны, использование инвазивных методов диагностики при атрофическом гастрите объективно менее информативно, так как взятие биопсийного материала из мест с заведомым отсутствием клеток желудочного эпителия приводит к ложноотрицательным результатам. И наконец, существуют атрофические гастриты аутоиммунной природы, изначально не связанные с НР-инфекцией.

После первичного инфицирования *Helicobacter pylori* локализуется в отделах СОЖ, и высокая частота выявляемости свидетельствует о том, что инфекция носит бессимптомный характер и лишь часть инфицированных заболевает манифестными

формами хеликобактериоза. Причины этого кроются, как предполагают, в неполной диагностике заболевания, особенностях реактивности макроорганизма и/или в различиях вирулентности возбудителя. *Helicobacter pylori* обладает способностью к колонизации и персистенции в уникальной биологической нише — слизистой оболочке желудка. Этому способствуют определенные патогенные генетические детерминанты возбудителя, которые могут быть разделены на две основные группы: факторы вирулентности, способствующие нарушению физиологических процессов в желудке, и факторы колонизации, позволяющие бактерии существовать на слизистой оболочке желудка.

Наибольшую значимость среди факторов вирулентности исследователи отводят «островку» генов (около 40), определяющих патогенность возбудителя (*cag pathogenicity island* — *cag PAI*). Другой ген — *cytotoxic-associated gene (cagA)* — является маркером «островка патогенности», так как обладает наиболее выраженной аптозной активностью. Инфицирование штаммом, содержащим этот ген, увеличивает экспрессию рецепторов адгезии ELAM-1 клетками эндотелия. В связи с этим отмечается в 5 раз большая степень обсемененности слизистой оболочки желудка у данных пациентов. Инфицирование *cagA*-положительными штаммами НР является фактором риска развития выраженного воспалительного ответа в СОЖ. Пациенты с *cagA*-положительными штаммами НР в значительно большей степени подвержены риску развития язвенной болезни и рака желудка, чем инфицированные *cagA*-негативным штаммами (Пасечников В.Д. и др., 2000).

Таким образом, высокий уровень инфицированности населения НР и ассоциированность НР с различными гастроинтестинальными заболеваниями, включая онкологические патологии, обуславливают необходимость поиска маркеров, позволяющих прогнозировать развитие НР-инфекции. Наиболее актуальными кандидатами представляется группа генов, определяющих патогенность данного микроорганизма.

В нашем исследовании 78 НР верифицированных образцов были протестированы на наличие цитотоксин-ассоциированного гена — *cagA*. Показано, что маркер «островка» генов (*cag PAI*), определяющих патогенность возбудителя, обнаруживается в геноме 50-60% штаммов НР (Цуканов В.В., 2006). Однако согласно нашим результатам генотипирования, распространенность *cagA*-генотипа НР у ликвидаторов с патологией ЖКТ, проживающих на территории Северо-Западного региона, составила 23,1%. Известно, что генотип *cagA* ассоциирован с *s1*-типом вакуолизирующего цитотоксин-ассоциированного гена *vac*, который входит в группу цитотоксических генов НР, характеризуется аллельным полиморфизмом и высокой географической гетерогенностью (Решетников О.В. и др., 2005). Можно предположить, что низкая частота выявления *cagA*-генотипа в нашем исследовании связана с преобладанием в популяции Северо-Западного региона штаммов НР, имеющих другие аллели в гене *vac*. Кроме того, неоднородность опубликованных в литературе данных по генотипированию НР во многом определяется высокой вариабельностью генома НР, которая может проявляться на различных генетических уровнях. Показано, что в результате мутаций возможна частичная делеция «островка» патогенности, а при рекомбинации между различными штаммами НР, инфицирующими одного пациента, создание новых генотипов (Пасечников В.Д. и др., 2000). Учитывая вышесказанное, мы не можем исключить, что при установлении колонизации могла произойти трансформация *cagA*-положительных штаммов в *cagA*-негативные или потеря фрагмента *cag PAI*, несущего ген *cagA*.



При оценке встречаемости генотипа *sagA* при ХГ, ЯБ и раке желудка нами не выявлена связь между данными гастропатологиями и *sagA*-генотипом НР. *SagA*-генотип верифицирован в биопсийном материале, полученном от ликвидаторов с хроническим гастритом и язвенной болезнью в 25,9 и 18,2% случаев соответственно. Ни в одном из двух случаев аденокарциномы *sagA*-генотип выявлен не был. Частоты *sagA*-генотипа НР в разных группах заболеваний ЖКТ достоверно не различались ( $P > 0,05$ ). Аналогичные результаты были получены для группы ХДГ и ХАГ. Доля НР *sagA*-позитивных образцов составила 23,9% от общего числа исследованных при ХДГ и 37,5% при ХАГ соответственно.

Таким образом, полученные в нашей работе результаты не выявили каких-либо предпочтительных ассоциаций между *sagA*-генотипом НР и конкретным заболеванием. Исходя из представленных данных можно предполагать, что распределение *sagA*-генотипа НР при ХГ, ХДГ, ХАГ или ЯБ носит, скорее всего, случайный характер и, следовательно, отсутствует прямая взаимосвязь между генетическими характеристиками инфицирующего штамма НР и развитием определенной нозологической формы поражения СОЖ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

В связи с тем что НР *sagA*-позитивные штаммы рассматриваются как фактор риска развития выраженного воспалительного ответа в СОЖ, нами были проанализированы частоты выявления *sagA*-генотипа НР при гастритах (ХДГ и ХАГ) в стадии обострения и ремиссии. В 36,8% случаев *sagA*-генотип НР определялся в стадии обострения и не выявлялся на стадии ремиссии. Однако различия на данном этапе исследования не достигли уровня статистической достоверности.

Несмотря на то что многими исследователями показана ведущая роль гена *sagA* в прогрессии гастродуоденальной патологии, малочисленность НР *sagA*-позитивных штаммов в данной работе не позволяет однозначно оценить вклад данного генотипа в прогноз развития гастродуоденальной патологии. Однако наличие тенденции к ассоциации *sagA* и стадии обострения заболевания не позволяет окончательно исключить генотипирование НР в биопсийном материале СОЖ из протокола обследования пациентов.

На основании клинико-лабораторных данных НР-положительным ликвидаторам была проведена антихеликобактерная терапия. По данным молекулярной диагностики, после применения стандартной схемы лечения полная эрадикация *Helicobacter pylori* наступила у 66,6% пациентов. У 21,4% наблюдалась частичная эрадикация, при которой резервуар инфекции сохранился в теле СОЖ. Ответ на терапию не получен у 12% ликвидаторов. Как показывают многочисленные исследования, наиболее распространенные причины низкой эффективности лечения хеликобактериоза связывают с резистентностью штаммов НР к кларитромицину и наличием у пациентов индивидуальных генетических особенностей биотрансформации лекарственных препаратов (Blume H. et al., 2006). В частности, *CYP2C19* является основным изоферментом цитохрома р450, участвующим в метаболизме ингибиторов протонной помпы (ИПП), применяемых в стандартных схемах антихеликобактерной терапии. Генетические полиморфизмы гена *CYP2C19* влияют на скорость метаболизма ИПП, чем и определяется эффективность ответа на лечение. Комплексная оценка состояния организма пациента и биологических характеристик *Helicobacter pylori* позволит, с одной стороны, более четко сформировать группу риска по развитию гастродуоденальных патологий и оптимизировать схему антихеликобактерной терапии с учетом индивидуальных особенностей — с другой.



Таким образом, на примере такого особого контингента пациентов, как ликвидаторы, нами показано, что современная молекулярная диагностика способна охватывать все этапы оказания медицинской помощи пострадавшим в аварии на ЧАЭС в отдаленный период и решать задачи в области диагностики, профилактики и лечения целого ряда соматических заболеваний, ассоциированных с возбудителями инфекционной природы.

## Литература

Пасечников В.Д. Значение геномной гетерогенности штаммов НР в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны // Рос. жур. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10. — № 3. — С. 7–11.

Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А. и др. Связь штаммов *Helicobacter pylori*, продуцирующих CagA с желудочно-кишечной патологией // Терапевт. арх. — 2005. — Т. 77, № 2. — С. 25–28.

Филиппова Ю.Н., Неронова Е.Г., Ильчишина Т.А., Михайлова И.А., Слозина Н.М. Распространенность хеликобактерной инфекции при различных видах гастродуоденальной патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. — 2008. — № 3 — С. 15–19.

Цуканов В.В. Клинико-эпидемиологические аспекты *Helicobacter pylori* // Эпидемиол. — 2006. — № 1. — С. 24–27.

Blume H., Donath F., Warnke A. Pharmacokinetic Drug Interaction. Profiles of Proton Pump Inhibitors // Drug Safety. — 2006 — Vol. 29. — P. 769–784.

De Bolle L., Naesens L., de Clercq E. Update on human herpesvirus 6. Biology, clinical features and therapy // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — Vol. 18. — P. 217–245.

Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., Whitton J.L. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease // Clin. Microbiol. Rev. — 2006. — Vol. 19. — P. 80–94.

Ohata H., Kitauchi S., Yoshimura N. et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer // Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 109, — N 1. — P. 138–43.

Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // Rev. Prat. — 2004. — Vol. 54. — P. 1408–13.

Seemungal T.A., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001 — Vol. 164. — P. 1628–23.

Sethi S., Murphy T.F. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review // Clin. Microbiol. Rev. — 2001. — Vol. 14. — P. 336–363

### 3.8. ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА И АКТИВНОСТИ ИНКОРПОРИРОВАННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ В ОРГАНИЗМЕ ЛИКВИДАТОРОВ С ПОМОЩЬЮ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО НИЗКОФОНОВОГО СПЕКТРОМЕТРА ИЗЛУЧЕНИЙ ЧЕЛОВЕКА СИЧ-Э

Чрезвычайные ситуации (ЧС) радиационной природы могут быть следствием техногенных аварий и катастроф, стихийных бедствий, применения ядерного оружия в военных целях, террористических актов и т. д. Вне зависимости от причин

и характера радиационных ЧС основным и наиболее специфичным поражающим фактором является ионизирующее излучение, которое может быть внешним (от источника вне организма), внутренним (при инкорпорации радиоактивных веществ (РВ)) или сочетанным (при совместном воздействии указанных факторов) (Чрезвычайные ситуации..., 1998).

Ведущим дозобразующим фактором, как правило, является внешнее облучение. В то же время при некоторых типах радиационных аварий (РА) вклад внутреннего заражения может достигать 20–25%.

Инкорпорация радионуклидов возможна при следующих вариантах ЧС радиационного характера (Отчет о НИР, ВЦЭРМ, 2006):

- при авариях на ядерно-энергетических установках;
- при авариях на радиохимическом производстве;
- при авариях на хранилищах радиоактивных отходов;
- при транспортировке радиоактивных материалов;
- при радиационном терроризме.

Основные пути поступления радионуклидов в организм человека при РА:

- ингаляционный (через органы дыхания при вдыхании загрязненного воздуха);
- пероральный (через желудочно-кишечный тракт при заглатывании радионуклидов или употреблении загрязненной воды или пищи);
- перкутантный (через незащищенные кожные покровы, слизистые и раневые поверхности).

Распределение инкорпорированных радионуклидов в теле человека зависит от их химических свойств, путей поступления в организм, особенностей метаболизма.

Основная трудность дозиметрии внутреннего облучения заключается в невозможности прямыми приборными методами непосредственно зарегистрировать дозу внутреннего облучения тела или критического органа. Весь процесс ее определения можно разбить на 2 стадии: определение активности (количества) радионуклида, усвоенного организмом, и последующий расчет интегрального энерговыделения в органе с учетом метаболизма этого радионуклида за тот или иной период времени.

Определение инкорпорированной активности, как правило, проводится одним из трех способов. Первый из них — измерение концентрации радионуклидов в источнике поступления (воздух, вода, продукты питания) с последующим расчетом отложения и удержания в организме. Невозможность точно учесть индивидуальное потребление (например, объем воздуха, прошедшего через легкие), реальные характеристики поступающего радиоактивного вещества (дисперсность аэрозолей, их физико-химические свойства, характер загрязнений и т. д.), индивидуальные параметры усвоения (коэффициент удержания в легких, переход в ЖКТ, в кровь и т. п.) — все эти особенности делают этот способ весьма приближенным. Однако простота приборного решения сделала этот метод достаточно широко применимым для группового контроля радиационной обстановки. Применение данных этого вида контроля для оценки доз внутреннего облучения должно быть весьма осторожным, ибо трудно избежать значительной погрешности.

Второй широко используемый метод определения активности организма — измерение содержания радиоактивных веществ в биопробах (в крови, в волосах, в зубах и т. д.) и особенно в выделениях человека (кал, моча) с последующим пере-

счетом на основании принятых моделей метаболизма. Многочисленные хорошо отработанные радиохимические методы анализа в сочетании с высокочувствительной радиометрией обеспечивают реализацию высокой чувствительности метода. Принципиально точность этого метода выше первого, так как источником активности биосреды являются радиоактивные вещества, уже попавшие в организм человека. Однако применение усредненных параметров метаболизма при определении содержания радионуклидов в теле или критическом органе в этом случае также может внести значительную погрешность из-за их индивидуальной биологической или суточной вариабельности, которая возрастает по мере увеличения времени с момента инкорпорации.

Третий метод — метод прямого измерения содержания радионуклидов в организме или органе путем регистрации их проникающего излучения принципиально наиболее точен как первая стадия индивидуальной дозиметрии внутреннего облучения, так как в этом методе не используются усредненные параметры метаболизма и, более того, как бы учитывается их индивидуальный характер (Измерение активности..., 1999).

Авария на Чернобыльской АЭС привела к крупномасштабному радиоактивному загрязнению территорий многих областей трех республик — Украины, Белоруссии и Российской Федерации. Всего во внешнюю среду было выброшено  $\sim 10^{18}$  Бк радиоактивных веществ, среди которых:  $^{85}\text{Kr}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{132}\text{Te}$ ,  $^{95}\text{Zr}$ ,  $^{144}\text{Ce}$ ,  $^{103,106}\text{Ru}$ ,  $^{134,137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{238,239,240,241}\text{Pu}$  и другие коротко- и долгоживущие радионуклиды с периодом полураспада от часов до десятков лет. Из всех выброшенных из активной зоны радионуклидов в краткосрочном и долгосрочном плане четыре элемента (около 70% от общего количества) определяли радиационную обстановку: йод (главным образом йод-131) — около 20%, цезий (цезий-134, 137) — 23%, стронций (главным образом стронций-90) — 8% и плутоний (плутоний-239, 240) — около 20%. Кроме того, в выбросах присутствовали высокорadioактивные осколки, образовавшиеся в результате разрушения тепловыводящих элементов (ТВЭЛ) — горячие частицы. Загрязнение стронцием и плутонием в основном ограничилось пределами 30-километровой зоны и близлежащими районами. С увеличением расстояния от станции в радиационной обстановке на местности заметно возрастала роль легколетучих изотопов цезия (Источники..., 1993)

Основным радиационным поражающим фактором с точки зрения внутреннего облучения в ранний период после аварии являлось поступление радионуклидов йода и в первую очередь  $^{131}\text{I}$ , который главным образом и формировал дозы облучения щитовидной железы. Через месяц после аварии йодная угроза значительно ослабела, а к середине июля стала пренебрежимо мала: к 50-му дню (6 периодов полураспада) сохранялась радиоактивность по этому изотопу, не превышающая 1% от содержания в выбросе реактора.

По мере снижения опасности внутреннего облучения, обусловленной поступлением  $^{131}\text{I}$ , возрастала роль и значимость облучения за счет инкорпорации  $^{134,137}\text{Cs}$ . Если в мае 1986 г. радиохимическими исследованиями биопроб в организме участников работ определялись радионуклиды  $^{131}\text{I}$ ,  $^{134,137}\text{Cs}$ ,  $^{144}\text{Ce}$ ,  $^{103}\text{Ru} + ^{103\text{m}}\text{Rh}$  и др., то по прошествии 1,5–2 мес — лишь нуклиды цезия. Так, в конце мая 1986 г. начались первые измерения на сканирующем спектрометре излучений человека

ССИЧЖ, которые обнаружили отдельные сравнительно высокие уровни, до 10–15 мкКи ( $3,7 \times 10^5$ – $5,5 \times 10^5$  Бк), содержания в организме цезия. При этом в регистрируемых спектрах помимо гамма-линий цезия отмечался также ряд линий, связанных с излучением  $^{102}\text{Ru}$  (рутений) +  $^{103\text{m}}\text{Rh}$  (радий),  $^{106}\text{Ru}$  +  $^{106}\text{Rh}$ ,  $^{95}\text{Zr}$  (цирконий),  $^{95,95\text{m}}\text{Nb}$  (ниобий),  $^{144}\text{Ce}$  (церий), обусловленных поверхностным загрязнением (Отчет о НИР, НИИГМТ, 1987).

Кроме того, доза внутреннего облучения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС формировалась за счет  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{239}\text{Pu}$  и других радионуклидов, которые не регистрировались применявшимися типами СИЧ (Крупные радиационные аварии..., 2001).

Анализ фактических радиационных нагрузок у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС показал, что величина усредненной лучевой нагрузки за счет внутреннего облучения (по результатам измерения на спектрометрах излучений человека — СИЧ) в случайной выборке ликвидаторов численностью 377 человек достигала 24% относительно внешнего. Но у 10–20% обследованных лиц величина условной дозовой нагрузки за счет внутреннего облучения в 5–6 раз превышала средние показатели, достигая и превышая величину зарегистрированной поглощенной дозы внешнего облучения (Катков А.Е., 1995).

Через 1,5 года на СИЧ обследованы 506 человек различных категорий персонала 30-километровой зоны ЧАЭС. Максимальное содержание  $^{137,134}\text{Cs}$  во всем теле составило 0,74–1,2 мкКи ( $2,7 \times 10^4$ – $4,4 \times 10^4$  Бк). У 14 работников проведена оценка содержания  $^{144}\text{Ce}$ , который, как правило, не относят к основным дозообразующим радионуклидам внутреннего облучения при Чернобыльской аварии. У всех было установлено наличие, но ни у одного из них по прошествии более полутора лет содержание радионуклида в легких не превосходило 30 нКи (1100 Бк), а во всем теле — 640 нКи ( $2,4 \times 10^4$  Бк) (при  $\text{ДС}_A$  по действующим на тот период нормативам — 0,64 мкКи ( $2,4 \times 10^4$  Бк) в легких и 1,7 мкКи ( $6,3 \times 10^4$  Бк) в костях) (Отчет о НИР, НИИГМТ, 1988).

В 1989–1990 гг. проведено СИЧ-обследование около 1200 жителей населенных пунктов 30-километровой зоны ЧАЭС и прилегающих к ней районов Украины и Белоруссии на содержание цезия. Среднее значение инкорпорированного  $^{137,134}\text{Cs}$  составило 60 нКи (2200 Бк) (Отчет о НИР, НИИГМТ, 1991).

В 1991 г. по германо-российскому проекту обследовано население радиоактивно загрязненных территорий вследствие аварии на ЧАЭС — Брянской, Тульской и Калужской областей. С помощью 20 установок СИЧ проведены измерения радиоактивности тела более чем 150 000 человек. По величине активности цезия в теле все взрослые были распределены на три категории — до 7 000 Бк (190 нКи), от 7000 до 25 000 Бк и свыше 25 000 Бк (680 нКи). Подавляющее большинство обследованных оказалось в первой категории даже в наиболее загрязненных районах, что соответствует индивидуальным дозам за счет внутреннего облучения менее 0,3 мЗв/г. Лишь менее 1% попали в третью категорию и могли получить более 1 мЗв (Медицинские последствия..., 1993).

Таким образом, проведенные обследования различных групп ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и населения прилегающих районов констатировали наличие инкорпорированных радиоактивных веществ.

Применявшиеся спектрометры излучений человека (СИЧ), типа «кресло с тепловой защитой» и их модификации, предназначены для контроля поступления

и содержания в организме гамма-излучающих радионуклидов. Особенно широкое распространение они получили после аварии на Чернобыльской АЭС, поскольку определяли наличие и общую активность в организме основного дозообразующего радионуклида  $^{137}\text{Cs}$ . В то же время эти СИЧ не позволяли определять наличие и содержание других радиологически значимых радионуклидов, например стронция и плутония.

С момента открытия в 1993 г. во Всероссийском центре экологической медицины (ВЦЭМ, затем с 1997 г. ВЦЭРМ МЧС России) лаборатории радиометрии человека, оснащенной спектрометрами излучений человека для регистрации содержания (активности) гамма-излучающих радиоактивных веществ во всем теле, щитовидной железе и легких человека, типа СИБ-1, СИБ-2, УДЕГ-01Т, обследованы 2105 человек, из них основную массу, около 85%, составили ликвидаторы аварии на ЧАЭС, около 5% — ветераны подразделений особого риска, 10% — жители загрязненных районов и другие.

В 1993 г.  $^{137}\text{Cs}$  во всем теле достоверно определялся у 63,5% обследованных, активность была выше фоновых значений и составляла 0,012–1,5 мкКи (440–55 500 Бк), что не превышало в соответствии с действовавшими в то время нормативными документами допустимых уровней содержания радионуклида во всем теле для данного контингента. Впоследствии, в 1994 г. и далее, в среднем у 80% обследуемых фиксируемые значения соответствовали фоновым. Полученные результаты, прежде всего по 1993 г., являются, по нашему мнению, свидетельством имевшего место у значительной части ликвидаторов внутреннего заражения радиоактивными веществами и вполне удовлетворительно согласуются с биологическими и физическими закономерностями естественного выведения из организма и распада радионуклида.

Как отмечалось, используемые СИЧ предназначены для регистрации только гамма-излучающих радионуклидов. Между тем известно, что, в частности, в Чернобыле радиоактивные выпадения имели сложный состав, включающий значительное содержание альфа- и бета-излучателей.

Несмотря на то что в последние годы достигнуты определенные успехи в аппаратурно-методическом обеспечении дозиметрического контроля внутреннего облучения — появились новые совершенные методы и приборы контроля содержания в воздухе радиоактивных газов и аэрозолей, измерения активности и радионуклидного состава биологических проб, — наиболее удобным, быстрым и точным способом оценки инкорпорации радионуклидов и дозы внутреннего облучения является прямое измерение содержания радиоактивных веществ в теле или органе с помощью спектрометров излучения человека (СИЧ).

Для быстрых и массовых (скрининговых) исследований обычно используются различные типы малогабаритных СИЧ, например кресло с теневой защитой. Они обеспечивают измерение содержания гамма-излучающих радионуклидов (цезия) во всем теле. Этого может быть достаточно для быстрого выявления и общего представления об инкорпорации. Но такие приборы не дают полной информации в случае сложной смеси поступивших в организм радионуклидов, низких уровней активности, не регистрируют бета-излучающих радионуклидов (по тормозному излучению), например стронция-90, не имеют возможности измерения распределения по органам.

В 2008 г. во ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова» МЧС России введен в эксплуатацию новый дозиметрическо-диагностический измерительный комплекс — высокочувствительный низкофонный спектрометр излучений человека (СИЧ-Э) (см. разд. «Передовые медицинские технологии»). Эта уникальная установка предназначена для прижизненного определения содержания радиоактивных веществ в организме человека — их наличия, количества и распределения по органам и тканям, позволяет выявлять наиболее радиологически значимые радионуклиды (Комплекс спектрометров, 2008).

С помощью СИЧ-Э можно решать целый ряд задач в области радиационной медицины, радиационной гигиены, радиационной экологии, радиационной безопасности.

Для иллюстрации возможностей установки СИЧ-Э на рис. 3.13 представлен сложный спектр излучений пациента Ц., постоянно работающего с радиоактивными веществами в открытом виде. Как видно, в спектре представлены радио-

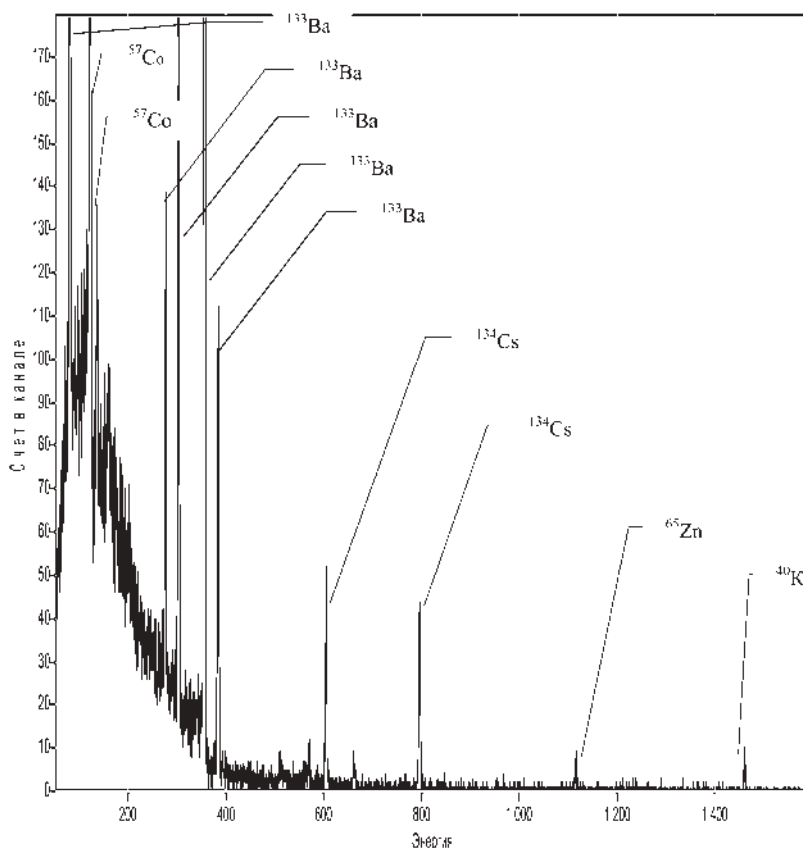


Рис. 3.13. Спектр гамма-излучения от человека (пациент Ц.), постоянно работающего с радиоактивными веществами, полученный на коаксиальном ППД за 750 с

нуклиды  $^{57}\text{Co}$ -6800 Бк (180 нКи),  $^{136}\text{Ba}$ -13700 Бк (370 нКи),  $^{134}\text{Cs}$ -200 Бк (6,0 нКи),  $^{137}\text{Cs}$ -40 Бк (1,0 нКи),  $^{65}\text{Zn}$ -560 Бк (15 нКи),  $^{40}\text{K}$ -4700 Бк (130 нКи).

С момента ввода в эксплуатацию установки СИЧ-Э в ноябре 2008 г. по январь 2011 г. в режиме линейного продольного санирования обследовано более 200 участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Кроме того, 240 ликвидаторов обследовано на установке СИЧ СИБ-1. Ни у одного из них мы не обнаружили наличия в организме радионуклидов Чернобыльского аварийного происхождения (имеется ввиду возможная инкорпорация в период проведения работ на ЧАЭС). Для гамма-излучателей, в частности цезия, это вполне объяснимо естественными процессами распада и выведения ( $T_{\text{эф}} = 110\text{--}120$  сут). Что касается других радионуклидов, альфа- (плутоний) и бета- (стронций) излучателей, тропных к легочной или костной ткани, то мы их не обнаружили даже при целенаправленном локальном детектировании легких, лобной кости и костей голени.

В то же время у 35 обследованных обнаружено наличие в организме  $^{137}\text{Cs}$  активностью от 70 до 2300 Бк (2–60 нКи).

Как выяснилось, это результат инкорпорации радиоактивных веществ чернобыльского, но более позднего происхождения. Установлено, что все они проживают или имеют дачные участки в западных районах Ленинградской обл. и используют в пищу продукты питания, выращенные на этих участках, или дары леса, прежде всего грибы. Как известно, Сланцевский, Кингисеппский, Волосовский и частично Лужский районы попали в зону выпадения радиоактивных осадков после аварии на Чернобыльской АЭС (Радиационная обстановка..., 1999). В настоящее время радиационная обстановка в целом нормализовалась, но имеются участки с повышенным радиационным фоном, обусловленным содержанием в почве и растениях  $^{137}\text{Cs}$ .

На рис. 3.14 приведен спектр излучения от пациента К., где отчетливо виден пик энергии 661,7 кэВ, соответствующий радионуклиду  $^{137}\text{Cs}$ . Расчет показал, что активность составляет 2300 Бк (60 нКи). Как установлено, этот человек проживает в Кингисеппском районе Ленинградской области и активно использует в питании продукты, выращенные на приусадебном участке, и грибы в большом количестве. Инкорпорация, очевидно, происходила в летне-осенний период примерно за 2 месяца до обследования, доза внутреннего облучения за этот период составила около 1,5 мкЗв (1,5 мбэр). Даже если принять допущение, что это количество радионуклида постоянно содержится в организме в течение года, то эффективная доза за этот период составит 0,1 мЗв (0,01 бэр). Это не превышает предела доз облучения для населения (НРБ-99/2009). С учетом того, что  $^{137}\text{Cs}$  имеет относительно короткий период  $T_{\text{эфф}} = 110\text{--}120$  сут, можно считать, что фактическая лучевая нагрузка на организм значительно меньше. У остальных пациентов с выявленным наличием в организме  $^{137}\text{Cs}$  активность радионуклида и соответственно дозовая нагрузка в 10–15 раз ниже.

У двух пациентов, имеющих постоянный контакт с радиоактивными веществами, обнаружено содержание смеси радионуклидов кобальта, бария, цезия, цинка (рис. 3.13).

На рис. 3.15 приведен спектр гамма-излучения от пациента Я., 74 года, измеренный в режиме линейного продольного сканирования системой 4 сцинтилляционных БДТ за время 750 с. На спектре достаточно четко просматриваются гамма-линии энергий 609,2 и 1764,5 кэВ, которые соответствуют гамма-излучению  $^{226}\text{Ra}$  (радия),



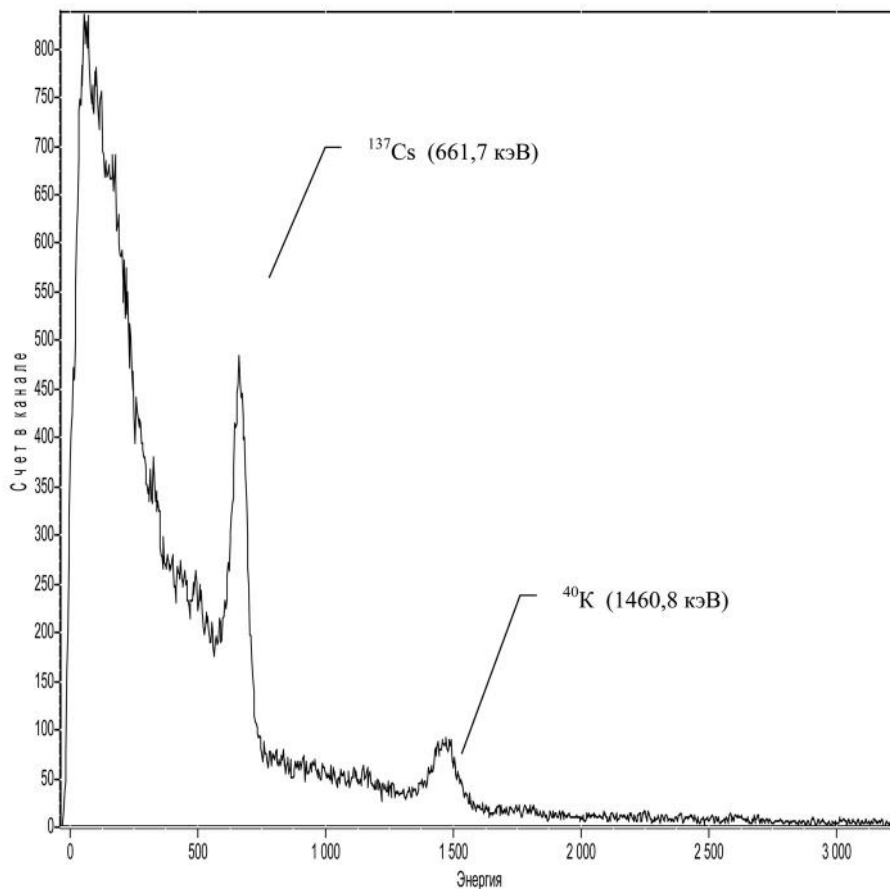


Рис. 3.14. Спектр гамма-излучения, полученный системой 4 сцинтилляционных блоков детектирования размером  $\varnothing 160 \times 160$  мм за 750 с от человека (пациент К.). Содержание радионуклида  $^{137}\text{Cs}$  во всем теле составляет 2300 Бк

содержащегося, по-видимому, в костях скелета — основном депо радионуклида (Вредные химические вещества..., 1990). С помощью градуировочных характеристик было установлено, что активность радионуклида составляет 260 Бк (7 нКи).

Из анамнеза жизни Я. какой-либо вероятности непосредственного контакта пациента с радиоактивными веществами, в частности с радием-226, выяснить не удалось. Но установлено, что более 50 лет он проживал в Средней Азии в населенном пункте с артезианским водоснабжением, что могло быть источником инкорпорации радионуклида.

Оценка дозы на костную ткань при неизвестном пути поступления в организм этого радионуклида составила 300–400 бэр за 50 лет (Шамов В.П., 1972). В связи с этим можно было ожидать наличия в организме пациента определенных соматических нарушений и цитогенетических изменений.

Было проведено дополнительное медицинское обследование.

Поскольку радий депонируется преимущественно в костях, прежде всего интересовало состояние скелета пациента. Плотность костной ткани определялась

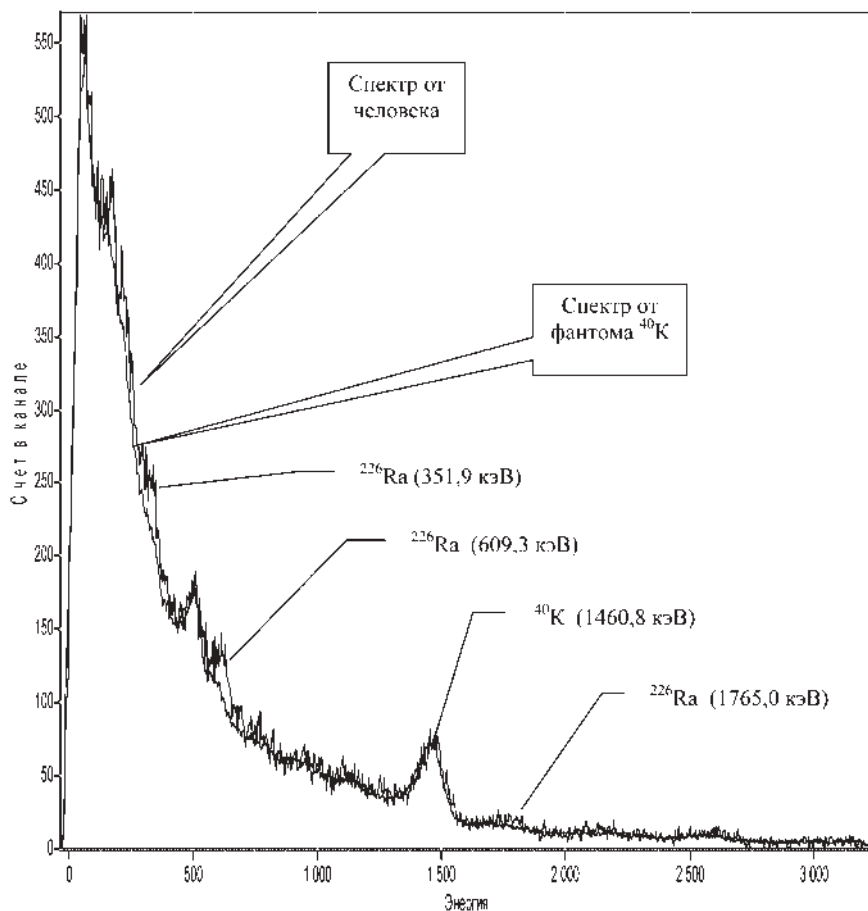


Рис.3.15. Спектры гамма-излучения, полученные системой 4 сцинтилляционных блоков детектирования размером  $\varnothing 160 \times 160$  мм за 750 с от человека (пациент Я.) и от фантома, содержащего радионуклид  $^{40}\text{K}$ . Содержание радионуклида  $^{226}\text{Ra}$  в скелете составляет 250 Бк

с помощью двухэнергетического рентгеновского денситометра «Lunar Prodigy». Выявлены остеопороз, значительное снижение минеральной плотности костей в различных отделах скелета, превышающее до 22% возрастные показатели, с высоким риском перелома. Очевидно, что выявленная картина поражения скелета вызвана длительным альфа- и гамма-излучением, характерным для радия-226.

Показатели кроветворной и гормональной систем были в пределах возрастной нормы. Но при цитогенетическом исследовании лимфоцитов периферической крови установлено, что частота цитогенетических радиационных маркеров (дицентрических и кольцевых хромосом) составила 0,56%, что превышает контрольные показатели (0,1%) почти в 6 раз. Это также являлось следствием длительного хронического внутреннего облучения радиоактивным радием.

Таким образом, исходя из изложенного следует:

в результате аварии на Чернобыльской АЭС у различных категорий ликвидаторов аварии и жителей прилегающей радиоактивно загрязненной местности имела место инкорпорация радиоактивных веществ, прежде всего гамма-излучающих радионуклидов иода, цезия, церия и др., что подтверждается радиометрическими и спектрометрическими исследованиями, проводившимися как в первые 1,5–2 года в прилегающих к зоне ЧАЭС районах, так и в последствии, в том числе и в начале 90-х гг. в лаборатории радиометрии ВЦЭМ;

- при обследовании ликвидаторов в клинике №1 ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России на высокочувствительном низкофоновом спектрометре излучений человека СИЧ-Э, проведенное более чем через 20 лет после аварии, не обнаружен наличия в организме радионуклидов — последствий возможной инкорпорации в период проведения работ на ЧАЭС;

- выявленные у некоторых пациентов малые активности радионуклида цезия-137, не превышающие нормативных допустимых величин, объясняются использованием продуктов питания или даров леса, прежде всего грибов, полученных в районах Ленинградской области с остаточным радиоактивным загрязнением после аварии на ЧАЭС;

- технические возможности высокочувствительного низкофонового спектрометра излучений человека СИЧ-Э, введенного в эксплуатацию во ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, позволяют выявлять в организме человека даже следовые количества инкорпорированных радионуклидов, как отдельных, так и сложной смеси.

## Литература

*Анализ причин, механизмов и медицинских последствий вероятного внутреннего заражения организма радионуклидами при чрезвычайных ситуациях радиационного характера: отчет о НИР / ВЦЭРМ МЧС России. — СПб., 2006. — 23 с.*

*Измерение активности радионуклидов: справочное пособие. В 2 частях / Под. ред. Ю.В. Тарбеева. — Л.: ВНИИМ, 1999. — Ч. 2. — 397 с.*

*Источники, эффекты и опасность ионизирующей радиации: Доклад научного комитета ООН по действию атомной радиации Генеральной ассамблее за 1988 г.: пер. с англ. / Под ред. Л.М. Рождественского: в 2 т. — М.: Мир, 1993. — Т. 2. — 726 с.*

*Основные требования к приборам массового контроля содержания инкорпорированных радионуклидов и рекомендации по послеварийному контролю: отчет о НИР/НИИГМТ. — Л., 1987. — 68 с.*

*Крупные радиационные аварии, последствия и защитные меры / Р.М. Алексахин [и др.]; под ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова. — М.: ИздАТ, 2001 — 752 с.*

*Радиоэкологическая аргументация последствий возникновения факторов аварии на Чернобыльской АЭС на состояние здоровья участников ее ликвидации. Сообщение 2. Актуальные радиоэкологические проблемы / Катков А.Е. [и др.] // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья: сб. науч. ст. — СПб.: ИздАТ, 1995. — С. 40–46.*

*Результаты испытаний переносимого спектрометра излучений человека СИЧ 5.7Т на территории 30-км зоны ЧАЭС: отчет о НИР / НИИГМТ. — Л., 1988. — 56 с.*

*Содержание в постоянной готовности оперативного отряда радиационного контроля и его использование при возникновении аварийных ситуаций и для плановых обследований: отчет о НИР / НИИГМТ. — Л., 1991. — 25 с.*

*Медицинские* последствия Чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов АЙФЕКА и соответственных национальных программ. Научный отчет. — ВОЗ, Женева, 1995. — 560 с.

*Комплекс* спектрометров излучений человека СИЧ-Э. Руководство по эксплуатации. — СПб., 2008. — 112 с.

*Радиационная* обстановка на Северо-Западе России / В.В. Довгуша [и др.]; под ред. В.В. Довгуши. — Мурманск: Кн. изд-во, 1999. — 224 с.

*Вредные* химические вещества. Радиоактивные вещества: справ. изд. / В.А. Баженов [и др.]; под ред. В.А. Филонова. — Л.: Химия, 1990. — 464 с.

*Чрезвычайные* ситуации. Краткая характеристика и классификация. — М.: ТОО «Редакция журнала “Военные знания”, 1998. — 80 с.

*Шамов В.П.* Тканеводозиметрические характеристики основных радиоактивных изотопов. — М.: Атомиздат, 1972. — 129 с.

## ГЛАВА 4

# ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

### 4.1. ОСНОВНЫЕ КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Накопленный в настоящее время опыт, материалы многочисленных медицинских, социологических, психологических и клиничко-психиатрических исследований показали, что у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и во всех возрастных категориях населения в районах, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, отмечается значительный рост психической дезадаптации субклинического уровня и пограничных нервно-психических нарушений. В отдаленном периоде аварии у лиц этой когорты пострадавших изменения психологического статуса наблюдаются в виде устойчивых симптомокомплексов личностных расстройств (преимущественно астенических, неврозоподобных, депрессивных, а также интеллектуально-мнестических). Они имеют целый ряд специфических особенностей, которые необходимо учитывать при организации комплекса лечебных и профилактических мероприятий, проведении психокоррекции, медико-психологической экспертизы и реабилитации.

Это определяет необходимость рассмотрения положения об обязательном оказании всем ликвидаторам аварии на ЧАЭС психологической помощи. Такая помощь должна оказываться профессиональными психологами (как правило — это медицинские психологи) в рамках медицинской или социально-психологической помощи.

Рассматривая этиологию возникновения неблагоприятных личностных изменений и нервно-психических нарушений у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, необходимо отметить следующее. Воздействие комплекса факторов аварии на ЧАЭС на организм человека необходимо отнести к экстремальному. Известно, что все экстремальные факторы делятся на физико-химические (в том числе радиационное воздействие), информационные (основой которых являются недостаточность, избыточность или ложность имеющейся информации) и семантические (угрожающие биологическим и социальным мотивам жизнедеятельности человека). Ликвидаторам аварии на ЧАЭС пришлось столкнуться с воздействием уникальной комбинации экстремальных факторов из всех групп. Это длительное воздействие на организм малых доз радиации, отсутствие достоверной информации о характере катастрофы, наличие искаженных, а иногда и ложных сведений о влиянии радиации на организм человека, значимый общественный и социальный интерес к данной группе населения.

Следует подчеркнуть, что каждый экстремальный фактор аварии специфически проявляется в состоянии нервно-психического здоровья пострадавших, однако на один и тот же экстремальный фактор различные профессиональные категории пострадавших реагируют не идентично.

Экстремальные факторы оказывают на организм как специфическое (в данном случае радиационное), так и неспецифическое действие (психоэмоциональный стресс).

Вклад специфического и неспецифического компонентов в наблюдающееся спустя 25 лет после аварии увеличение заболеваемости ликвидаторов психосоматическими (соматоформными) заболеваниями, признаки роста психической дезадаптации до сих пор окончательно не установлен. Однако не вызывает сомнения, что раздражители информационно-семантического тенеца, формируя осознание угрозы жизни и благополучию индивида, являются мощным индуктором психоэмоционального стресса и способствуют избыточной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и других систем организма.

Как следствие этого у ликвидаторов, даже имеющих дозы облучения не выше порогового уровня, наблюдаются различные затяжные неблагоприятные психические состояния эмоциональной напряженности, тревоги, иногда страх, которые постепенно приобретают характер устойчивых психопатологических нарушений — от неврозоподобных до стойких депрессивных и интеллектуально-мнестических расстройств с ограничением профессиональной трудоспособности и нарушений социальной адаптации. При этом как положительный момент можно отметить отсутствие в большинстве случаев грубых изменений личности, сохранность позитивных социальных ценностей и ориентации (стремление сохранить семью, взаимная поддержка, ориентация на общественно приемлемые формы поведения и социальную занятость).

В случае злоупотребления алкоголем у облученных малыми дозами радиации наблюдается более быстрый рост тяжелых форм психологических расстройств. Это также определяет необходимость формирования индивидуальных жизненных программ поведения у ликвидаторов не только способами психокоррекционного воздействия, но и путем оказания им социально-психологической помощи в специализированных социально-психологических реабилитационных центрах.

Результаты многолетних наблюдений показали, что среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС по типу социально-личностной стратегии поведения и целенаправленности на продолжение трудовой деятельности выделяются две принципиально разных группы с различными особенностями изменений психологического статуса.

Первая из них имеет позитивную социально-личностную стратегию поведения. Даже при наличии психосоматической патологии в первой группе отмечается стремление на экспертное установление связи имеющегося заболевания с участием в ликвидации последствий аварии и получение группы инвалидности; эти лица одновременно ориентированы на продолжение своей работы, т. е. решение медико-социальных вопросов носит адаптивный характер.

Вторая группа имеет негативную социально-личностную стратегию поведения. При наличии невыраженных форм психосоматической патологии эти лица не направлены на продолжение своей работы, крайне озабочены состоянием своего

здоровья, имеют неблагоприятные изменения психического статуса и личностных свойств и поэтому нуждаются в специализированной психолого-психиатрической помощи.

Таким образом, практически у всех ликвидаторов аварии на ЧАЭС отмечаются различной степени выраженности изменения психологического статуса, которые имеют, как правило, негативное развитие в виде устойчивых личностных симптомокомплексов. Последние значительно осложняют не только течение соматических заболеваний, но и саму жизнь ликвидатора как социального индивида. Это требует оказания таким лицам системы мероприятий психологической помощи как в рамках медицинских мероприятий, так и в ходе социально-психологической помощи. Для этих целей должны быть организованы специальные центры медико-психологической реабилитации (для лиц с соматической и психосоматической патологией), социально-психологической реабилитации (для лиц с невыраженной психосоматической патологией и нарушениями социальной адаптации).

Проведение мероприятий психологической помощи должен осуществлять специально подготовленный персонал (психологи, врачи-психотерапевты). Однако врачи-специалисты, работающие с ликвидаторами в стационарных и особенно амбулаторно-поликлинических условиях, должны знать и учитывать особенности психологической диагностики, коррекции, психологической реабилитации и психологической экспертизы этого контингента.

#### **4.2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ**

Для психологического обследования ликвидаторов могут быть использованы различные методы. Принципиально их можно разделить на две группы. Первая из них включает стандартный набор базовых психологических методик, которые должны приниматься как обязательные тесты. Они направлены на оценку уровня функционирования психических функций (памяти, внимания, мышления), особенностей личности и эмоциональной сферы. Вторую группу составляют психологические тесты, которые могут быть использованы дополнительно для уточнения психологического диагноза или в исследовательских целях.

Важнейшей составляющей оценки психологического статуса ликвидатора является характеристика таких динамических особенностей его психической деятельности, как темп, равномерность, инертность, лабильность и истощаемость психических процессов. Оценка динамических особенностей психической деятельности проводится по совокупности всех применяемых методик (и каждой из них в отдельности) на протяжении всего исследования.

Так, о темпе психической деятельности свидетельствует скорость выполнения экспериментальных заданий. Колебания продуктивности работы испытуемого на протяжении исследования характеризуют равномерность его психической деятельности. Эти колебания могут проявляться как при переходе от одного задания к другому, так и на протяжении выполнения одного и того же задания.

Продуктивность протекания психической деятельности обычно рассматривается как наиболее обобщенная характеристика умственной работоспособности,



важнейшим показателем которой является степень выраженности истощаемости психических процессов. Наиболее отчетливый показатель повышенной истощаемости психических процессов — снижение продуктивности работы к концу исследования или к концу выполнения каждого задания.

При оценке такого динамического показателя, как инертность, следует учитывать промежуток времени (паузу) между ознакомлением с инструкцией и началом ее выполнения. Если испытуемому требуется длительное время «для настраивания» на работу, то можно говорить о повышенной инертности психических процессов. О повышенной инертности можно говорить и в том случае, когда испытуемый продолжает выполнять «устаревшую» инструкцию, вместо того чтобы переключиться на выполнение вновь заданной.

Оценка состояния эмоционально-волевой сферы проводится на всем протяжении общения с испытуемым. Фиксируется преобладающее настроение в процессе исследования, склонность к слабодушным реакциям (слезливости), наличие признаков эйфории — неоправданно повышенного настроения и так далее.

### **4.3. ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ**

В результате психологического исследования интеллектуальных функций участников ликвидации аварии на ЧАЭС в отдаленный период, проведенного во ВЦЭРМ, выявлено, что нарушения указанных функций не имеют лишь 2,5% обследованных.

Экспериментально-психологические методики, направленные на изучение внимания, памяти, мышления, позволили у 93,5% обследованных выявить нарушение психических функций с клинически выраженными органическими изменениями нервно-психической деятельности с преобладанием астенической симптоматики.

Обращает на себя внимание то, что практически все пациенты-ликвидаторы предъявляли жалобы определенного характера на снижение умственной работоспособности, быструю утомляемость, трудности сосредоточения, ухудшение памяти. При проведении патопсихологического эксперимента испытуемые были напряжены, часто тревожны. Время проведения обследования обычно не превышало 45–60 мин из-за наступающего утомления, частых отказов от продолжения обследования. Выбор методик и объем проводимого эксперимента определялись вышеуказанными обстоятельствами. Использовались методики: таблицы Шульте, тест зрительной ретенции А. Бентона, субтесты из методики Д. Векслера «шифровка», «повторение цифр», 10 слов, простые и сложные аналогии, объяснение пословиц, выделение существенных признаков, исключение понятий.

Результаты экспериментально-психологического исследования выявили у 86,4% больных ликвидаторов нарушение переключения и концентрации внимания, склонность к истощаемости, причем у 32,8% обследованных отмечались выраженные нарушения внимания, характеризующиеся резким снижением объема активного внимания, нарушением распределения, концентрации и переключения внимания, выраженным нарушением зрительно-моторной координации. По результатам оценки интеллектуальных функций для обследуемых характерно наличие как гиперстенической формы астении (26,7%), проявляющейся в неустойчивости и даже повышении продуктивности интеллектуальной деятельности в период обследования,

так и гипостенической формы (21,3%) с интеллектуальной истощаемостью. Только у 10,7% испытуемых не выявлено нарушений внимания.

Объективизация жалоб на снижение памяти с помощью специальных психологических методик показывает, что грубые модально неспецифические нарушения памяти с дефектом запоминания, удержания, воспроизведения, затруднением запоминания на фоне общего снижения удержания стимульного ряда отмечается у 49,3% обследованных. У остальных пациентов наблюдаются умеренно выраженные нарушения, характеризующиеся неустойчивостью, истощаемостью мнестических процессов. Объем оперативной памяти резко снижен у 63,1% обследуемых. Анализ кривой запоминания показывает, что она была неустойчивой, а также ригидной. Динамика запоминания не нарушена у 24,1% обследованных.

Такие особенности кривой запоминания характерны для больных сосудистыми заболеваниями головного мозга. Выявленное нарушение динамической стороны мнестической деятельности, по существу, является индикатором неустойчивости умственной работоспособности больных и в целом — ее истощаемости.

При исследовании мышления выявлены неоднородность результатов, парциальность нарушений мышления, отсутствие достоверной зависимости между качеством выполнения различных методик. Были нарушены как операциональные (статические), так и динамические характеристики мышления. Способность к логическому анализу-синтезу в разной степени снижена во всей обследуемой выборке ликвидаторов. Выраженное снижение темпа психической деятельности, инертность мышления были выявлены у 34% больных. Таким больным трудно переключаться с одного вида деятельности на другой, менять ход своих суждений.

Снижение уровня обобщения (77%) проявлялось в установлении функциональных и конкретно-образных отношений между понятиями. Лучше всего испытуемые справлялись с методиками более низкого уровня абстрактности. Непонимание логических связей в методике «Сложные аналогии» обнаружили большинство ликвидаторов. В зависимости от порядка и времени предъявления методик увеличивалось количество ошибок.

На основании результатов комплексного обследования в зависимости от тяжести нарушений психических функций среди пациентов были выделены три группы: с резко выраженными расстройствами (группа 1), со средней (группа 2) и слабой степенью нарушений (группа 3).

Изучение зрительной памяти, способности к репродукции и пространственному восприятию показало, что у лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, данные нарушения в резко выраженной форме были обнаружены у 30,7% обследуемых (по результатам теста А. Бентона). Больные в данной группе набрали в среднем 4 балла, что по корреляции со шкалой интеллекта Векслера соответствует умственному дефекту (слабоумию). Низкий уровень способности к репродукции и пространственному восприятию данной группы отличался от более хороших показателей данной функции у группы с легкой степенью нарушений психических функций ( $P < 0,05$ ). Больные в этой группе набрали в среднем 7 баллов, что в целом соответствует пограничному уровню интеллекта. Такие результаты были всего у 10,3% ликвидаторов. Низкий и пограничный уровень в 6 баллов показали 55,9% обследуемых. Тест А. Бентона является чувствительной методикой для определения органического поражения

головного мозга — практически у всех обследуемых ликвидаторов по этой методике выявляются нарушения зрительной памяти.

Снижение объема динамического внимания, истощаемость и затруднение концентрации показали большинство обследуемых (71,9%), причем для группы с резко выраженными нарушениями был характерен гипостенический вариант дезадаптации, а для группы со средней степенью нарушений психических функций — гиперстенический, а также неустойчивость уровня активного внимания. У лиц с относительно легкими нарушениями отмечалась хорошая вработываемость, объем активного внимания снижен не был и отличался от более низких показателей двух других групп.

В субтесте «Шифровка» из методики Векслера показатели 1-й и 2-й групп существенно не различались, средний набранный балл составил 7 единиц, что свидетельствовало о нарушении зрительно-моторной координации, снижении уровня активного внимания. Снижение данной функции у представителей двух первых групп отличалось от более хороших показателей у лиц 3-й группы (относительная норма).

При «повторении цифр» низкие показатели в 7 баллов продемонстрировали представители 1-й группы, что значимо отличалось от показателей группы нормы (10 баллов). Результаты свидетельствуют о выраженном различии в объеме оперативной памяти и уровне активного внимания у группы с резко выраженными нарушениями психических функций и группы «нормы».

Таким образом, проведенное обследование участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС свидетельствует о значительной распространенности нарушений психических познавательных процессов. В жалобах больных, в их повседневной деятельности и при психологическом обследовании наиболее выражены мнестические нарушения, проявляющиеся в нарушениях запечатления и репродукции информации. Attentionные нарушения, включающие в себя снижение объема активного внимания, склонность к истощаемости, нарушение переключения, неустойчивость внимания, были характерны для 86,4% ликвидаторов.

В мыслительной деятельности обращает на себя внимание снижение уровня процесса обобщений до установления конкретно-образных и функциональных связей между предметами (в 77% случаев). Выявленное снижение темпа психической деятельности, инертность показательно для 34% ликвидаторов. Наблюдается отчетливая динамика нарушений психических процессов с нарастанием их тяжести по мере отдаления от момента воздействия комплекса неблагоприятных факторов аварии на АЭС. Выявленные отклонения имеют устойчивый характер и проявляются дефицитом или выпадением различных интеллектуальных функций.

#### **4.4. ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТНЫХ СВОЙСТВ**

Анализ результатов психологического обследования индивидуально-личностных особенностей ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленный период, проведенный во ВЦЭРМ, показал, что практически все пациенты находятся в состоянии выраженной личностной дезадаптации и стресса.

В результате беседы, предшествовавшей психологическому обследованию, определился круг наиболее актуальных личностных проблем, осознаваемых ликвидаторами. Подавляющее большинство ликвидаторов указывали на наличие раз-

дражительности, вспыльчивости, отсутствие чувства удовольствия от жизни, ранимость, неуверенность в себе и своих силах, мнительность, пассивность.

По данным экспериментально-психологического обследования при помощи тестов Спилбергера—Ханина и СМИЛ установлено, что у большинства пациентов отмечается значительное повышение реактивной тревожности, а также тревожности как устойчивой личностной характеристики. Это может указывать на наличие индивидуально-личностной предрасположенности к развитию неврозов и психосоматических заболеваний или является коррелятом уже развившейся патологии.

Проведенное психологическое обследование (методика ММРІ) позволяет выделить ведущие индивидуально-личностные особенности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде.

В первую очередь необходимо отметить имеющуюся тенденцию к драматизации сложившихся обстоятельств и своего отношения к ним, т. е. определенную установку к подчеркиванию имеющихся проблем, к драматизации трудностей, к аггравации состояния (зачастую неосознаваемой).

Анализ психологического профиля свидетельствует о ведущей в данной группе симптоматике депрессивно-ипохондрического круга (подъем показателей по шкалам «ипохондрия», «депрессия», превышающий границы нормативных величин) и выявляет механизм защиты по типу «бегства в болезнь». При этом болезнь — явная или мнимая — является своеобразной ширмой, маскирующей стремление переложить ответственность за существующие проблемы на окружающих. Этот психологический феномен может рассматриваться как единственный социально приемлемый способ оправдания своей пассивности. По данным психологического обследования ликвидаторов (тест СМИЛ), часто отмечается увеличение показателя по шкале «ипохондрия», что, как правило, свидетельствует о предрасположенности к психосоматическим заболеваниям.

В выборке ликвидаторов подъем по шкале «ипохондрия» встречался в 69,3% случаев. Высокие показатели по шкале «депрессия» были характерны для 61,3% ликвидаторов и свидетельствовали о наличии депрессивной реакции в рамках личностной дезадаптации. Это выявляет преобладание у них пассивной личностной позиции с ведущей мотивационной направленностью на избегание неуспеха, а также такие личностные особенности, как склонность к острому переживанию неудач, волнению, повышенному чувству вины с самокритичным отношением к своим недостаткам, неуверенность в себе. Следует указать на наличие фрустрированной потребности в понимании, любви, доброжелательном к себе отношении.

Полученные показатели по данным шкалам, неся в себе характеристики смешанного типа реагирования, независимо от остальной структуры профиля, отражают проблему подавленной враждебности.

На акцентуацию по истероидному типу, определенный инфантилизм, эмоциональную незрелость и иждивенческие тенденции, склонность к избыточной драматизации обстоятельств указывает высокое значение показателя по шкале «истерия». Данное состояние характеризуется выраженной эмоциональной неустойчивостью со стремлением нравиться окружающим, некоторой демонстративностью поведения при поверхностности переживаний, неустойчивостью самооценки, «ребячливостью», иждивенческими тенденциями.

Высокие значения показателя по шкале «тревожность» обнаруживают заострение тревожно-мнительных и сензитивных черт личности, указывая на высокую тревожность в рамках депрессивно-ипохондрического состояния. Данное состояние характеризуется нарушениями сна, навязчивыми страхами, чувством растерянности, беспокойства, ощущением надвигающейся беды.

Относительно невысокие показатели по шкале «оптимистичность» подчеркивают глубину депрессивной окраски настроения и указывают на хронический характер трудностей в адаптации, что чаще всего бывает связано с невротическим состоянием.

Клинико-психологический анализ состояния ликвидаторов по данным беседы, наблюдения, а также результатам экспериментально-психологических методик свидетельствует о том, что абсолютное большинство ликвидаторов находится в крайней степени внутренней (психической) напряженности.

Такое состояние крайне неблагоприятно влияет на интеллектуально-познавательную сферу, где отмечаются очень низкая помехоустойчивость, серьезные затруднения в выделении существенных признаков, в дифференциации главного и второстепенного, наличие повышенной склонности к учету маловероятных возможностей и повышенное внимание к отрицательным раздражителям. Ранее индифферентные признаки зачастую рассматриваются как угрожающие.

Эмоциональную сферу у ликвидаторов аварии на ЧАЭС характеризуют тревожность, внутренние душевные терзания, множественные немотивированные опасения, ощущение неопределенной угрозы, высокая озабоченность состоянием здоровья. Зачастую наблюдаются навязчивые страхи, отличающиеся высокой эмоциональной насыщенностью, снижение мотивации достижения успеха за счет фиксации на избегание неудач, пониженное чувство реальности, скептицизм, а также выраженное чувство неловкости в общении с незнакомыми людьми, конфузливость, зависимость, постоянная потребность в помощи и поддержке со стороны окружающих.

В характере: робость, аспонтанность (боязнь проявления себя), обязательность, ригидный стереотип поведения, впечатлительность, вплоть до мнительности, скрупулезность, выраженная нерешительность, безынициативность.

Тип реагирования смешанный, при котором высокая потребность самореализации сочетается со столь же высоким самоконтролем и тенденцией к сдерживанию поведенческих реакций, что сказывается на общем перенапряжении и проявляется соматизацией внутреннего конфликта, т. е. психосоматическим вариантом дезадаптации, мишенью которого окажется наиболее слабое звено той или иной функциональной системы организма человека. Важно подчеркнуть устоявшуюся структуру отношений испытуемого к сложившейся ситуации, хронически протекающую психическую дезадаптацию, а также дефицит компенсаторных ресурсов личности.

Таким образом, результаты психологических исследований у ликвидаторов аварии на ЧАЭС свидетельствуют о наличии у них устойчивого состояния общей дезадаптации и психоэмоционального стресса, протекающего в рамках астеноневротического состояния с выраженной ипохондричностью, с тенденцией к повышенной возбудимости. Важно подчеркнуть имеющуюся вероятность соматизации тревожно-депрессивного напряжения и проблему подавленной враждебности, устоявшуюся структуру отношений испытуемого к сложившейся ситуации, хронически протекающую психическую дезадаптацию, а также дефицит компенсаторных ресурсов личности.

#### 4.5. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАДИОАКТИВНО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

У населения, постоянно проживающего в районе с повышенным радиационным фоном, на протяжении первых лет после аварии отмечалось увеличение числа жалоб, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения, а также на непреходящее чувство страха и усталости, при этом подчеркивался эффект последовательной кумуляции утомления. Наиболее частыми вариантами жалоб являлись: неприятные ощущения во всем теле по типу чувства жара или зуда, тяжесть в желудке, головные боли, тахикардия, отсутствие аппетита и нарушения сна. Эти субъективные ощущения соматического неблагополучия, по заключениям действовавших в тех же районах врачебных бригад, во многих случаях не подтверждались специальными клиническими исследованиями, но сопровождалась одновременным ростом производственных травм, ошибочных действий при управлении транспортом и на производстве. Было совершенно естественным и вполне закономерным сопряженное с этим снижение производительности труда и мотивации к какой-либо деятельности вообще, на что обращалось внимание многими авторами. Таким образом, исходно патология проявлялась почти исключительно на психосоматическом и поведенческом уровнях, но никаких специалистов для ее коррекции в тот период просто не было.

Различные формы нервно-психических расстройств, обусловленных состоянием хронической тревоги, в 1987 году выявлялись в 80–90% случаев. Этот показатель, например среди жителей Могилевской области, был в 9 раз выше, чем в экологически благополучных районах республики Беларусь. Через 6 лет после Чернобыльской катастрофы, несмотря на качественные изменения в разъяснительной, информационной и профилактической работы, а также ряд существенных социально-экономических льгот, до 65% обследованных считали проживание на территории города опасным для здоровья. Наиболее выраженными эти опасения были в активной возрастной группе (22–35- и 36–45-летних), а наименее, вплоть до индифферентного отношения, в группе у юношей (14–20 лет), которые фактически выросли и сформировались в этой специфической экологической и морально-психологической атмосфере и как следствие воспринимали ее как нечто естественное, как данность. Специфично, что примерно такое же индифферентное отношение было характерным и для значительной части населения старшей возрастной группы (55–60-летних). Более высокие субъективные оценки риска, связанного с радиационными поражениями давали мужчины (79,3% всех обследованных мужчин), хотя различия с женской популяцией по частоте негативных оценок (76,4%) были незначительными.

В дополнение к уже упомянутым психосоматическим проявлениям, ведущими во всех возрастных группах были жалобы на повышенную утомляемость, раздражительность и нервозность, хроническое чувство недомогания и снижение интереса не только к деятельности, но и к жизни, и ко всему. Различия по этим показателям в мужской и женской популяции были незначительными, хотя у женщин падение мотивации к какой-либо деятельности встречалась в 2,5 раза чаще; у них же вдвое увеличился прием различных лекарств, что позволяло предполагать определенную фиксацию на «роли неизлечимо больных».



Анализ обращений за медицинской помощью в последующие годы (1986–1992), показал, что наиболее значительные переживания лиц, постоянно проживающих на загрязненной территории, связаны с состоянием здоровья детей, что в целом совершенно естественно. Второй наиболее значимой причиной было обострение хронических заболеваний, различные проявления более высокой онкологической настороженности и импотентофобии, в обоих случаях — преимущественно у мужчин. У женщин выявлялась гораздо большая озабоченность проблемами, связанными с сексуальной жизнью, беременностью и родами, а также с заболеваниями щитовидной железы. 23,3% опрошенных считали, что нуждаются в психотерапевтической или психиатрической помощи, а 13,6% отмечали, что в такой помощи нуждаются не только они, но и их близкие.

Наиболее подверженной невротическим реакциям являлась активная возрастная группа (22–35- и 26–55-летних). Самостоятельного анализа заслуживает содержание интеллектуально-эмоциональной сферы обследованных и преобладающие формы их внутренних переживаний, в которых преобладающими являлись чувство тоски, неуверенности и раздражения. Переживания, связанные с чувством страха к этому периоду минимизировались или, точнее, рутинизировались; фактически их частота по сравнению с 1986 г. уменьшилась в 7 раз (к 1992 г.), но качественно новым стало немотивированное чувство вины (перед собой и перед детьми за случившееся). Хотя частота этого показателя была не так уж велика (15–18%), тем не менее уместно напомнить, что именно чувство вины является наиболее мощным провоцирующим фактором для развития психопатологии.

На утрату цели в жизни указывали 42,6% мужчин и 46,7% женщин; негативная динамика отношений в семье в последующие после чернобыльской аварии годы (как между супругами, так и между родителями и детьми) отмечалась в 66,7% случаев.

Предполагали сменить место жительства в ближайшее время около 60% обследованных, не имели определенного мнения по этой проблеме 22% и однозначно приняли решение остаться жить («доживать») в районе радиоактивного заражения около 18% (в последнем случае преимущественно представители старшей возрастной группы).

Не вдаваясь в качественный анализ многочисленных жалоб на состояние здоровья (что относится к компетенции медицинской службы), был проведен их количественный анализ и затем собранный материал был систематизирован по отношению к тем или иным органам или системам организма. Полученные данные позволили еще раз констатировать не подлежащий сомнению факт, что с возрастом наблюдается увеличение общего количества жалоб на состояние всех жизненно важных органов и систем организма. Тем не менее нужно подчеркнуть, что наибольшее количество жалоб предъявлялось со стороны органов пищеварения, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а их количество в группе обследованных как минимум вдвое превышало аналогичные показатели контрольной группы. Существенных половых различий по этим признакам выявлено не было — ведущими причинами жалоб и у мужчин, и у женщин являлись те же органы и системы, но все исследуемые показатели в группе женщин были выше, что также согласуется с давно известным положением о том, что женщины болеют больше и дольше, а умирают меньше, при этом они же заполняют около 70% коечного фонда во всех клиниках мира.



Динамика самооценки самочувствия, активности и настроения изучалась ретроспективно за 5-летний период — с 1987 по 1992 г. Усредненные показатели по всем трем шкалам методики САН позволили сделать вывод, что все испытуемых оценивали первый год после аварии (1986–1987 гг.) как наиболее тяжелый (как «точку отсчета») по всем исследуемым параметрам. В дальнейшем наметилась устойчивая тенденция к постепенному улучшению всех исследуемых показателей, за исключением незначительного «провала» в предкризисном 1990 г. Характерно, что женщины были склонны характеризовать свое самочувствие и работоспособность на протяжении всех 5 лет в целом более низкими оценками.

Изучение состояния психической сферы населения, постоянно проживающего на загрязненной территории, в отдаленном периоде (2009–2010 гг.) показало, что различные проявления нервно-психической неустойчивости обнаруживались в 83% случаев, при этом преобладающими являлись астеноипохондрические, психастенические и депрессивные синдромы. Шкала депрессии у 59% обследованных являлась ведущей шкалой профиля ММРІ (Миннесотский многомерный личностный опросник) и во всех случаях превышала нормативные показатели, а у 26,7% обследованных этот показатель достигал субклинического уровня (более 80Т). Аналогичные изменения отмечались и по другим шкалам невротической триады, в частности по шкале ипохондрии ММРІ — у 39,8% обследованных, а по шкале истерии ММРІ — у 32,8%. Отклонения от нормативных показателей по шкалам психотической тетрады были менее выраженными и встречались реже, преимущественно у лиц активной и старшей возрастной группы (31–55 лет): по шкале психопатии ММРІ — у 39,8%, по шкале паранойи — у 37,1%, по шкале шизофрении — у 40,9% и по шкале мании — у 9,7%. Эти данные в целом подтверждались результатами обследования с помощью 16-факторного личностного опросника, которые показывали негативную динамику по шкалам А, С, Н, М и О, которые характеризовали такие личностные черты, как снижение общительности и эмоциональной устойчивости, низкий уровень способности к психологической мобилизации, «уход в себя» (аутичность) и высокий уровень тревожности. Применение интеллектуальных тестов выявило снижение показателей ниже нормативных во всех исследуемых группах, однако наиболее негативная динамика была установлена в возрастной группе 22–25-летних, «пик развития» которых совпал с периодом аварии на ЧАЭС.

## ГЛАВА 5

### **ЭКСПЕРТИЗА ПРИЧИННОЙ СВЯЗИ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ РАДИАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ УЩЕРБА ЗДОРОВЬЮ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ КАТАСТРОФЫ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

Важная роль в определении ущерба здоровью граждан вследствие нарушения норм радиационной безопасности в соответствии с Федеральным Законом Российской Федерации «О радиационной безопасности населения» от 9 января 1996 г. № 3-ФЗ принадлежит экспертизе причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти участников ликвидации последствий радиационной аварии на Чернобыльской АЭС.

Установление причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов, возложено на военно-врачебные комиссии и межведомственные экспертные советы (статья 24 Закона Российской Федерации «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» в редакции Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ).

Заключения военно-врачебных комиссий (ВВК) и межведомственных экспертных советов (МЭС) являются основанием для решения вопросов о возмещении ущерба, причиненного здоровью граждан вследствие нарушения гарантированной законодательством радиационной безопасности, в порядке, установленном Правительством Российской Федерации.

Участие в работах по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС само по себе не определяет причинную связь выявленного заболевания, наступившей инвалидности или смерти с воздействием на организм ионизирующей радиации (Ильин Л.А., 1994; Джон Гофман, 1994).

Определение понятия и порядка установления причинной связи заболевания, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие чернобыльской катастрофы, впервые были даны в Законе РСФСР от 15 мая 1991 г. № 1244-1 и уточнены в Законе Российской Федерации № 306 от 18 июня 1992 г. «О внесении изменений и дополнений в Закон РСФСР «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС».

«Настоящим Законом под причинной связью развившихся заболеваний и инвалидности лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыль-

ской АЭС, понимается связь между наступлением вредных последствий для здоровья указанных лиц и воздействием на них радиационных факторов вследствие чернобыльской катастрофы либо сочетания этих радиационных факторов с иными вредными факторами».

«Причинная связь между ухудшением состояния здоровья, заболеванием, смертью, частичной или полной потерей трудоспособности граждан, пострадавших вследствие чернобыльской катастрофы, признается установленной независимо от величины дозы облучения или отсутствия данных по облучению, медицинского анамнеза до событий чернобыльской катастрофы, продолжительности периода между окончанием работы или проживания в зонах радиоактивного загрязнения и наступлением вредных последствий для здоровья указанных лиц, если наступившие вредные последствия могли быть вызваны неблагоприятными факторами, возникшими вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, либо межведомственными экспертными советами, военно-врачебными комиссиями, а также другими органами, определяемыми Правительством Российской Федерации, не подтверждено отсутствие такой связи».

В соответствии с этими положениями межведомственные экспертные советы на основании изучения медицинской документации и других экспертных материалов оценивали вероятность наступления вредных последствий для здоровья в результате воздействия «радиационных факторов вследствие чернобыльской катастрофы либо сочетания этих радиационных факторов с иными вредными факторами».

В течение первых полутора десятилетий деятельности МЭС ориентировались на перечни заболеваний, относящихся к детерминированным или стохастическим эффектам ионизирующей радиации либо инициируемых воздействием комплекса неблагоприятных факторов чернобыльской катастрофы.

Указанные перечни заболеваний утверждались приказами Министерства здравоохранения РФ и носили рекомендательный характер для специалистов МЭС.

В практической деятельности МЭС за 20-летний период (1990–2010 гг.) детерминированные (нестохастические) эффекты лучевого воздействия встречались лишь в единичных случаях в виде последствий перенесенной острой лучевой болезни, лучевых поражений кожи и лучевого гипотиреоза. В то же время нередко случаи направления территориальными органами здравоохранения на освидетельствование в МЭС участников ликвидации последствий чернобыльской катастрофы и лиц, эвакуированных или добровольно выехавших с территорий радиоактивного загрязнения, с диагнозами лучевая катаракта, радиационная энцефалопатия, лучевая миокардиодистрофия и т. п. без каких-либо оснований для установления подобных диагнозов. В этих случаях специалистами, не знакомыми с основами радиационной медицины, не учитываются пороговый характер нестохастических эффектов (т. е. возникновение патологии только после облучения в дозе, превышающей минимально действующую, повреждающую) и реальные дозовые нагрузки у освидетельствуемых лиц. Поэтому синдромосходные заболевания, возникающие у людей, облученных в дозе заведомо ниже пороговой, нередко ошибочно рассматриваются как следствие радиационного воздействия.

Дозовые нагрузки у ликвидаторов 1986–1987 гг. и приравненных к ним категорий граждан позволяют рассматривать возникновение ряда заболеваний (солидные

злокачественные новообразования, гемобласты) как вероятностный (стохастический) эффект воздействия радиации при условии совпадения латентного периода с установленным в эпидемиологических наблюдениях.

Положительное экспертное решение в 1990–2004 гг. принималось МЭС в тех случаях, когда не представлялось возможным окончательно отвергнуть причинно-вероятностную связь возникновения гемобластозов или рака с радиационными воздействиями. В тех случаях, когда степень вероятности лучевой природы опухолевого роста оценивалась как нулевая (спонтанный рак), выносилось отрицательное экспертное решение.

Вопрос о причинной связи с сочетанным воздействием радиационного (в малых и средних дозах) и других (нелучевых) факторов (экстремальная обстановка, нервно-психическое и физическое перенапряжение, нерациональное питание, запыленность, длительное ношение респираторов и др.) рассматривался в отношении обострений или ранней клинической манифестации в поставарийном периоде заболеваний, в патогенезе которых указанные факторы могли иметь определенное значение.

С принятием поправок к Закону Российской Федерации «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» в редакции Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ Постановлением Правительства Российской Федерации от 4 ноября 2004 г. № 592 был утвержден перечень заболеваний, возникновение или обострение которых обусловлено воздействием радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, аварии в 1957 году на производственном объединении «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в реку Теча.

Утвержден  
постановлением Правительства  
Российской Федерации  
от 4 ноября 2004 г. №592

### Перечень

**заболеваний, возникновение или обострение которых обусловлено воздействием радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, аварии в 1957 году на производственном объединении «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в реку Теча**

Код заболевания по МКБ-10 <*>	Наименование заболевания
T66	Острая и хроническая лучевая болезнь
H26.8	Лучевая катаракта
E03.8	Лучевой гипотиреоз
L58	Местное лучевое поражение (лучевые ожоги)
D61.2	Апластическая анемия
C00-D48	Новообразования

*Примечание.* <\*> Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр).

Включенные в данный перечень заболевания декретируются правительственным постановлением как обусловленные воздействием радиации (а не как могущие быть поставлены в причинную связь с воздействием радиационных факторов). При этом хорошо известно, что в отношении новообразований неопределенного характера ( $D_{37}$ – $D_{48}$ ), доброкачественных новообразований ( $D_{10}$ – $D_{36}$ ) на современном этапе не получено научных подтверждений возможности их возникновения или обострения под влиянием ионизирующей радиации. В то же время в указанный перечень не вошли неопухолевые заболевания, в патогенезе которых научными исследованиями последних лет подтверждена роль внешнего лучевого воздействия (ранний быстро прогрессирующий атеросклероз артерий) или инкорпорации радионуклидов (атрофические процессы в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и др.).

Однако не следует забывать, что Постановление Правительства РФ принято для реализации Закона РФ «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» и имеет, следовательно, ярко выраженную социальную направленность. Утвержденный Постановлением перечень заболеваний не является исчерпывающим, но обязывает военно-врачебные комиссии и межведомственные экспертные советы в безусловном порядке устанавливать причинную связь с воздействием радиационных факторов диагностированных заболеваний, входящих в этот перечень, ввиду их прогностически неблагоприятного течения. В то же время МЭС не ограничены указанным перечнем и, руководствуясь новейшими научными данными, при принятии экспертного решения могут выходить за его пределы.

Решение межведомственными экспертными советами вопросов об установлении причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти лиц, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, регламентируется приказами Минздравсоцразвития России. В соответствии с Регламентом деятельности межведомственного экспертного совета по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов, утвержденным Приказом Минздравсоцразвития России от 28 июля 2005 г. № 475, МЭС на основании изучения направленной органами здравоохранения субъекта Российской Федерации медицинской документации принимает решение об установлении (отказе в установлении) причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти гражданина с воздействием радиационных факторов или об отложении рассмотрения дела в связи с необходимостью получения дополнительных сведений и (или) документов.

Межведомственные экспертные советы осуществляют возложенные на них функции в отношении закрепленных за ними категорий граждан, подвергшихся радиационному воздействию, проживающих на административных территориях обслуживаемых регионов (приложение 1 к Приказу Минздравсоцразвития России от 28 июля 2005 г. № 475). Участники ликвидации последствий радиационной аварии на Чернобыльской АЭС представляют в межведомственный экспертный совет следующие документы:

- личное заявление в орган здравоохранения (социальной защиты населения) по месту жительства с просьбой направить документы в региональный межведомственный экспертный совет для установления причинной связи ухудшения состояния

здоровья с выполнением работ по ликвидации последствий радиационной аварии на ЧАЭС;

- направление органов здравоохранения или социальной защиты населения;
- копию удостоверения участника ликвидации последствий радиационной аварии на ЧАЭС, заверенную нотариусом;
- справку из военкомата или отдела кадров учреждения (по месту работы) о сроках участия в ликвидации последствий радиационной аварии на ЧАЭС;
- материалы об уровне внутреннего и внешнего облучения или результаты биологической дозиметрии (если таковые имеются);
- выписки из медицинской документации (амбулаторной карты, истории болезни), содержащие в полном объеме информацию о состоянии здоровья пострадавшего (до и после радиационного воздействия) с обоснованием диагноза, указанием времени начала заболевания, частоты обострений, сведений о временной нетрудоспособности и ее причинах.

При наличии инвалидности дополнительно представляются:

- копии справок МСЭК с указанием группы инвалидности и процента утраты трудоспособности;

• копия направления на освидетельствование МСЭК (форма № 088/У).

В случае смерти «ликвидатора» в заявлении от одного из родственников указывается его точный почтовый адрес, родственные отношения с умершим; дополнительно представляются:

- копия свидетельства о смерти;
- копия протокола патологоанатомического или судебно-медицинского исследования трупа;
- результаты судебно-химического исследования биосред трупа на содержание алкоголя и его суррогатов (при внезапной смерти вне лечебного учреждения).

В необходимых случаях рабочая группа экспертного совета запрашивает подлинники медицинских документов и другие материалы для более детального и глубокого изучения состояния здоровья «ликвидатора» и обстоятельств радиационного воздействия на него.

При изучении поступивших документов сотрудники рабочей группы экспертного совета в первую очередь должны убедиться в обоснованности выдачи удостоверения, определяющего социальный статус освидетельствуемого. Для этого используется информация, содержащаяся:

- в удостоверении (серия, номер, год участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, дата выдачи удостоверения);
- справке военкомата (конкретные сроки призыва на спецборьбу, сроки непосредственной работы в 30-км зоне, величина суммарной дозы облучения);
- выписке из личного дела офицера (копия приказа об откомандировании для участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, занимаемая должность, профмаршрут, копия карточки учета доз радиоактивного облучения);
- выписке из приказа по предприятию, учреждению, организации, откуда сотрудник был командирован в зону радиоактивного загрязнения для выполнения служебного задания (сроки командировки, пункт пребывания в зоне радиоактивного загрязнения, характер выполнявшихся работ);
- личном заявлении гражданина (профмаршрут, перечень выполнявшихся работ в зоне ЧАЭС).

Право на получение удостоверения участника ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС имеют граждане, привлеченные к выполнению работ, связанных с ликвидацией последствий чернобыльской катастрофы, в 1986–1990 гг. (пункты 3, 4, 13 Федерального Закона «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС»). Поэтому работа в период позже 31 декабря 1990 г. не должна учитываться как основание для подтверждения статуса «ликвидатора».

В соответствии с Законом к участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС относят лиц, привлеченных в 1986–1990 гг. к работам в пределах зоны отчуждения. Исключение составляют «военнослужащие и военнообязанные, призванные на специальные сборы и привлеченные в эти годы к выполнению работ, связанных с ликвидацией последствий чернобыльской катастрофы, независимо от места дислокации и выполнявшихся работ», «включая летно-подъемный, инженерно-технический составы гражданской авиации».

Для уточнения зоны, в которой работал откомандированный предприятием, учреждением, организацией сотрудник, указанный в документах населенный пункт сверяется с «Перечнем населенных пунктов, находящихся в границах зон радиоактивного загрязнения вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» (Постановление Правительства Российской Федерации от 18 декабря 1997 г. № 1582). Если населенный пункт, указанный в документах, не относится к зоне отчуждения, а освидетельствуемое лицо не относится к категориям военнослужащих, военнообязанных, призванных на спецсборы, к летно-подъемному и инженерно-техническому составу гражданской авиации, привлеченным к работам по ликвидации последствий чернобыльской катастрофы, есть основания сомневаться в праве данного гражданина на получение льготного удостоверения. Например, специалист, командированный предприятием в населенный пункт, относящийся к зоне отселения, для выполнения служебного задания, не является участником ликвидации последствий чернобыльской катастрофы и права на получение соответствующего удостоверения не имеет. В подобных случаях необходимо направить в адрес администрации по месту жительства освидетельствуемого запрос об обоснованности выдачи ему льготного удостоверения.

Сведения о работах, выполненных лицом, обратившимся в экспертный совет, требуется соотнести со «Списком работ, относящихся к работам по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС, проведенным в период с 26 апреля 1986 г. по 31 декабря 1990 г. в зоне отчуждения Российской Федерации», утвержденным Постановлением Верховного Совета Российской Федерации от 13 августа 1993 г. № 5625-1.

Если выполненные работы не входят в указанный Список, следует уточнить обоснованность выдачи удостоверения участника ликвидации последствий чернобыльской катастрофы. В другом случае полученная информация позволяет эксперту более точно определить комплекс неблагоприятных факторов, действовавших на участника аварийно-восстановительных работ.

В том случае, если социальный статус освидетельствуемого, подтвержденный соответствующим удостоверением, не вызывает сомнений, сотрудники рабочей группы экспертного совета должны оценить информативность представленных медицинских документов.



На практике нередко случаи направления медицинскими учреждениями небрежно, а иногда и неграмотно оформленных выписок из амбулаторных карт и историй болезни, содержащих неполные данные о больном. При анализе медицинской документации врач-эксперт должен получить четкое представление об основном и сопутствующих заболеваниях, времени выявления начальных признаков имеющейся патологии, характере течения патологического процесса, частоте обострений, выраженности клинических проявлений, степени нарушения функций организма, наличии осложнений. При недостаточной информативности медицинских документов или в случаях, когда установленный диагноз не подтвержден результатами лабораторно-инструментальных исследований, целесообразно запросить подлинники историй болезни, амбулаторных карт, другие материалы, необходимые для уточнения диагноза и динамики состояния здоровья пациента. Рассматривая документы «ликвидатора» с установленной МСЭК инвалидностью по «общему заболеванию», необходимо учитывать, что диагноз направления при освидетельствовании МСЭК мог измениться. Это следует предполагать, если выявляется несоответствие между выраженностью функциональных нарушений, обусловленных заболеванием, указанным в направлении (форма № 088/У), и группой инвалидности в справке МСЭК. В таком случае необходимо запросить из МСЭК экспертное дело или копию акта освидетельствования МСЭК, чтобы уточнить, по какому заболеванию (из нескольких имеющихся у больного) установлена инвалидность, для решения экспертного вопроса о причинной связи инвалидности (т. е. заболевания, обуславливающего утрату трудоспособности) с выполнением работ по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

При поступлении на рассмотрение экспертного совета документов умершего участника ликвидации последствий чернобыльской катастрофы требуется обратить внимание на полноту данных, подтверждающих причину смерти, поскольку предстоит решить экспертный вопрос о причинной связи смерти с выполнением работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Опыт практической работы показывает, что нельзя руководствоваться причиной смерти, указанной в справке о смерти: во многих случаях она не соответствует патологоанатомическому диагнозу. Поэтому в комплект экспертных материалов должна входить копия протокола патологоанатомического исследования, а в случаях внезапной смерти вне лечебного учреждения — копия протокола судебно-медицинского исследования и результаты судебно-химического исследования биосред трупа на содержание алкоголя и его суррогатов. Отсутствие этих материалов делает в ряде случаев невозможным решение экспертного вопроса, так как причина смерти остается неустановленной.

Если все представленные документы оформлены правильно и имеют достаточную информативность, сотрудники рабочей группы передают сформированное дело одному из членов экспертного совета для изучения и подготовки экспертного заключения.

При подготовке заключения эксперт изучает имеющиеся в деле материалы, оценивает состояние здоровья освидетельствуемого в период, предшествующий его участию в ликвидации последствий чернобыльской катастрофы, и в «постчернобыльский» период. При этом учитывается зафиксированные в документах данные радиационного и медицинского анамнеза:

- сроки участия в работах по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС;

- величина полученной дозы облучения;
- характер выполненных работ;
- возраст;
- время выявления первых признаков заболеваний (как основного, так и сопутствующих);
- частота обращений за медицинской помощью по поводу обострений хронических заболеваний;
- результаты диспансерного наблюдения и проведенных диагностических исследований;
- частота и эффективность стационарного лечения по поводу основного и сопутствующих заболеваний;
- наличие осложнений основного и сопутствующих заболеваний, время и причины их возникновения, провоцирующие факторы;
- воздействие неблагоприятных профессиональных факторов (профвредностей);
- время, причины и степень утраты трудоспособности (при наличии инвалидности);
- обстоятельства и причины летального исхода (для умерших).

Анализ этой разнообразной и значительной по объему информации имеет конечной целью обоснование вывода о причинной связи заболеваний, инвалидности, смерти с радиационным воздействием при выполнении работ по ликвидации последствий чернобыльской катастрофы.

Известно, что в формировании патологических состояний у «ликвидаторов» факторы социального и психологического характера во многих случаях имеют большее значение, чем радиационное воздействие, вычленение роли которого в этиопатогенезе заболеваний — сложнейшая задача для врача-эксперта.

Многолетние наблюдения за динамикой перехода ликвидаторов от здоровья к состоянию болезни, проводимые сотрудниками ВЦРЭМ МЧС России (Шантырь И.И. и соавт.), выявляют рост заболеваемости и первичной инвалидности, преимущественно обусловленной болезнями системы кровообращения с наиболее выраженным увеличением показателей первичной инвалидности ликвидаторов молодых возрастных групп (до 50 лет). Показатели заболеваемости системы кровообращения существенно выше, чем у ликвидаторов более поздних сроков, а в группе с дозой облучения больше 20,0 сЗв, как правило, выше, чем у лиц с меньшей дозой облучения.

Данные эпидемиологических наблюдений подтверждают вывод о том, что по показателям заболеваемости, инвалидности и смертности участники ликвидации последствий чернобыльской катастрофы 1986–1987 гг. представляют группу особо высокого риска, что необходимо учитывать в экспертной практике.

При изучении медицинской документации врач-эксперт должен составить ясное представление о соотношении по времени начальных проявлений заболевания и участия в выполнении работ по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Начало заболевания может относиться к периоду, предшествующему работам в зоне чернобыльской катастрофы, ко времени непосредственного участия в восстановительных работах на ЧАЭС, к раннему либо отдаленному постчернобыльскому периоду.

Все заболевания, в отношении которых можно предполагать патогенетическую связь с выполнением работ по ликвидации последствий чернобыльской катастрофы,

можно условно разделить на две группы: заболевания, в возникновении которых вполне вероятна роль радиационного воздействия, и болезни, которые могут быть обусловлены комплексом неблагоприятных факторов, из которых наиболее заметную роль играет психоэмоциональное напряжение или «стресс». При этом следует учесть, что последствия радиационного воздействия могут проявиться через определенный весьма длительный отрезок времени, а реализация «стресса» может быть немедленной (возникновение острых патологических состояний или обострение хронических в период работы в зоне чернобыльской катастрофы, а также вскоре после ее окончания) или отсроченной, обычно на непродолжительный период скрытого развития патологического процесса с клинической манифестацией через несколько недель, месяцев и (реже) лет. Как правило, комплексное обследование, проведенное в этот период с использованием современных лабораторно-инструментальных методов, позволяет выявить начальные симптомы заболевания, пусковым моментом в развитии которого явились психотравмирующие факторы аварии на Чернобыльской АЭС. Учесть возможное влияние других неблагоприятных факторов периода ликвидации последствий чернобыльской катастрофы (пылевого, пищевого, термического и т. п.) позволяют сведения о характере выполненных «ликвидатором» работ и применявшихся средств защиты.

Для обоснования экспертного заключения кроме суждения о времени возникновения заболевания важно знать особенности его клинического течения. На основании опыта работы Санкт-Петербургского межведомственного экспертного совета можно выделить следующие особенности клинических проявлений и течения заболеваний, чаще наблюдающиеся у «ликвидаторов» по сравнению со всей популяцией трудоспособного населения России:

- быстрая трансформация функциональных расстройств начального периода болезни в грубую органическую патологию;
- непрерывно прогрессирующее течение патологического процесса, приводящее к картине «раннего старения» организма;
- сочетанный характер патологии, полиорганность поражения, полисиндромность клинической картины, доминирование признаков астенизации центральной нервной системы над симптомами соматических заболеваний;
- частые осложнения основного и сопутствующих заболеваний, приводящие к ранней утрате трудоспособности (частичной или полной) или преждевременной смерти.

Эти данные согласуются с наблюдениями специалистов всех межведомственных экспертных советов России.

Описанные выше медицинские аспекты обоснования экспертного заключения принимаются во внимание экспертным советом при рассмотрении вопроса об установлении причинной связи заболевания, инвалидности или смерти с радиационным воздействием при выполнении работ по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Вместе с тем экспертный совет учитывает и международный опыт изучения последствий воздействия радиации на человека, в частности публикации НКДАР при ООН (2008 г.) и МКРЗ (публикация № 103 на русском языке в 2009 г.), в которых констатируется отсутствие неопухолевых эффектов радиации при облучении в дозах, не превышающих 0,2–0,5 Зв.

Решение межведомственного экспертного совета принимается большинством голосов при письменном голосовании членов экспертного совета и в виде документа установленной формы направляется заявителю, а также в органы здравоохранения и социальной защиты по месту проживания заявителя.

Повторное рассмотрение экспертных материалов «ликвидатора», не согласного с решением экспертного совета, возможно:

- федеральным межведомственным экспертным советом по личному заявлению гражданина либо по направлению Минздравсоцразвития России в порядке контроля за обоснованностью принятого решения;
- тем же экспертным советом при возникновении новых медицинских обстоятельств (выявление новых заболеваний, осложнений, утрата трудоспособности вследствие прогрессирования имеющейся патологии, смерть).

Экспертные дела хранятся в рабочей группе экспертного совета постоянно. Для повторного рассмотрения экспертного вопроса достаточно наряду с заявлением гражданина и направлением органа здравоохранения (или социальной защиты) представить материалы, отражающие суть новых медицинских обстоятельств.

## Литература

*Бебешко В.Г., Базыка Д.А., Хомазюк И.Н., Ляшенко Л.А., Чумак А.А., Клименко В.И., Овсянникова Л.М., Якименко Д.М., Чупровская Н.Ю., Сушко В.А., Чебан А.К.* Комплексная клиническая оценка состояния здоровья сотрудников объекта «Укрытие». — В кн. «Чернобыльская атомная электростанция — Славутич: Медицинские аспекты». — Киев: Вища школа — 1996 — С. 51–134.

*Бебешко В.Г., Хомазюк И.Н., Варшавская А.Н., Носовский И.Н., Митичкина И.Н., Бонданчурк А.А., Ковалев А.С.* Анализ причин смерти и их связь с особенностями течения болезней — в кн. «Чернобыльская атомная электростанция — Славутич: Медицинские аспекты». — Киев: Вища школа, 1996. — С. 147–164, 275–284.

*Джон Гофман.* Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущих поколений. Пер с англ. — Минск: Вышэйшая школа, 1994.

*Иванов В.К., Цыб А.Ф., Иванов С.И.* Ликвидаторы чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий. — М.: ГАЛАНИС, 1999. — С. 45–69, 135–236, 254–264.

*Иванов В.К., Цыб А.Ф.* Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков. — М.: Медицина, 2002. — С. 154–167, 18–99, 212–240, 315–330, 356–378.

*Ильин Л.А.* Реалии и мифы Чернобыля — М.: ALARA Limited, 1994. — С. 67–77, 194–206, 268–285, 385–440.

*Шантырь И.И., Астафьев О.М., Макарова Н.В.* Состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. — СПб., 2002.

*Хомазюк И.Н., Ковалев А.С., Чебанюк С.В., Гончаренко Л.И., Настина Е.М.* Болезни системы кровообращения. — В кн. «Чернобыльская атомная электростанция — Славутич: Медицинские аспекты». — Киев: Вища школа, 1996. — С. 147–164, 275–284.

## **ОПЫТ РАБОТЫ ФГУЗ ВЦЭРМ ИМ. А.М. НИКИФОРОВА МЧС РОССИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ СОПРОВОЖДЕНИЮ, ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС**

В соответствии с Программой совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы Союзного государства в период 2007–2010 гг. в рамках государственного контракта «Практическое внедрение передовых и новейших медицинских технологий в диагностику и лечение участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС при соматических заболеваниях в клинике ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова прошли углубленное обследование и лечение 2535 ликвидаторов, проживающих в Северо-Западном регионе. Отбор пациентов на госпитализацию проводился врачами, ведущими диспансерное наблюдение за ликвидаторами по месту жительства, а также по данным Северо-Западного регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра в котором имеются сведения на 7872 ликвидаторов, проживающих в настоящее время в Северо-Западном регионе.

подавляющее большинство людей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС имеют целый комплекс хронических заболеваний. Заболеваемость ликвидаторов в 4 раза выше, чем мужского населения России. В ходе работы были разработаны и внедрены в практику протоколы обследования, направленные на уточнение патогенеза основных форм соматической патологии у ликвидаторов.

В отдаленном периоде после аварии на Чернобыльской АЭС первое место в структуре распространенности болезней у ликвидаторов занимают болезни системы кровообращения. Нами были разработаны протоколы и проведены обследование и лечение ликвидаторов с ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, синкопальными состояниями неясного генеза, тяжелыми формами артериальной гипертензии, пороками сердца. Использован широкий набор методов лабораторной и инструментальной диагностики, в том числе компьютерная томография грудной клетки с расчетом кальциевого индекса, тилт-тест, тредмил-тест, эхокардиография, комбинированное суточное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях, артериального давления и реопульмограммы, всестороннее исследование состояния сосудов с использованием МР ангиографии и дуплексного сканирования. Проводили оценку факторов сосудистого риска, биохимического и гормонального статуса.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительном росте цереброваскулярных заболеваний и инвалидизации ликвидаторов вследствие

болезней нервной системы. Для уточнения этиопатогенеза развития хронической ишемии головного мозга проводили оценку церебральной гемодинамики по результатам КТ перфузии, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и доплерографии с мониторингом церебрального кровотока при функциональных нагрузках. Морфологические изменения головного мозга оценивали по данным КТ и МРТ. Лабораторная диагностика включала детальную оценку плазменного и тромбоцитарного гемостаза, эндотелиальной дисфункции, метаболических нарушений. Выраженность и характер когнитивных и эмоционально-волевых нарушений оценивали по данным нейропсихологического тестирования.

Проведена ранняя диагностика пренеопластических заболеваний пищевода, желудка и толстой кишки (пищевод Баретта, гастроэзофагальный рефлюкс, неязвенная диспепсия, полипы толстой кишки) с использованием эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, гистологических и цитологических исследований, ПЦР диагностики, молекулярно генетической диагностики. Раннюю диагностику злокачественных новообразований различной локализации проводили с помощью молекулярно-генетических маркеров методами ПЦР и FISH-диагностики.

В рамках программы проводилась дифференциальная диагностика между хроническими неспецифическими заболеваниями легких, которые клинически очень часто проявляют себя одинаково, и на уровне рутинного амбулаторного обследования больным часто выставляются ошибочные диагнозы, что приводит к неправильной медикаментозной базисной терапии. Применение современных высокотехнологичных методов исследования, таких как бодиплетизмография, диффузион-тест, МСРКТ легких с пульмо-программой и определения индекса Хаусфильда, позволило проводить дифференциальный диагноз. Лечение ликвидаторов включало медикаментозную терапию на стационарном и амбулаторном этапах, обучение больных принципам здорового образа жизни, особенно рациональной физической активности и правильному питанию. Подчеркивался вред курения и избыточного употребления алкоголя. Больные обучались правилам самостоятельного контроля за состоянием здоровья («Астма и ХОБЛ школа»).

Заболевания костно-мышечной системы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС занимают одно из ведущих мест. В рамках программы было проведено обследование и лечение ликвидаторов с вертеброгенными болевыми синдромами с проведением МРТ позвоночника и комплексного лечения с использованием медикаментозной терапии, процедур магнитолазеротерапии, мануальных технологий, обучением индивидуально-подобранному комплексу лечебной физкультуры. Особое внимание уделяли диагностике метаболических остеопатий, которую проводили по данным остеоденситометрии, исследованию минерального обмена, гормонального статуса с определением рецепторов андрогенов, эстрогенов, рецепторов витамина Д<sub>3</sub>.

Диагностика хронического панкреатита наряду с общепринятыми методам исследования включала оценку клеточного и гуморального звеньев иммунитета, ПЦР-диагностику, компьютерную томографию брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием.

Диагностику хронического неалкогольного стеатогепатита проводили с применением современных лабораторных и инструментальных методов обследования

включая ультразвуковое исследование печени, биопсию печени, широкий набор лабораторных исследований.

Ликвидаторы с хроническими очагами инфекции преимущественно верхних дыхательных путей, а также с частыми ОРВИ, хронической герпетической рецидивирующей инфекцией прошли комплексное иммунологическое обследование и лечение.

Дополнительно многие ликвидаторы прошли обследование по оценке состояния минерального обмена с использованием метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (прибор серии X ICP-MS Thermo Elemental с микроволновой системой разложения Mars 5) относящийся к нанотехнологиям.

Наряду с углубленными протоколами стационарного обследования и лечения была разработана программа амбулаторного скринингового обследования участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в г. Санкт-Петербурге, с учетом полученного радиационного воздействия. По данным базы Северо-Западного регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра, установлено, что в 2008–2009 гг. диспансеризацию прошли 1028–1231 ликвидатор проживающий в Санкт-Петербурге, что составляет 21–25% от числа зарегистрированных, что и определило низкую эффективность диспансеризации ликвидаторов в целом. Для проведения амбулаторного скрининга соматической патологии проводили активное привлечение ликвидаторов, не проходивших диспансерное наблюдение. Анализ скринингового обследования ликвидаторов в клинике ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова позволил сделать следующие выводы:

1. Все пациенты имели многочисленные сопутствующие заболевания и осложнения основного заболевания.

2. Пациенты с хроническими заболеваниями не получали своевременной адекватной терапии, в том числе и стационарной, при декомпенсации и обострении заболеваний, что приводило к раннему развитию осложнений.

3. Выявлена низкая доступность неврологической и эндокринологической помощи.

По итогам амбулаторного обследования выдавались рекомендации по терапии и наблюдению специалистами закрепленных лечебно-профилактических учреждений.

Использование передовых и новейших технологий при обследовании позволило провести дифференциальную диагностику различной соматической патологии, определить предикторы неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, выявить наиболее значимые факторы прогрессирования цереброваскулярной патологии. В ходе обследования выявлена широкая распространенность метаболических сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных дислипидемией, дисгликемией, гиперурикемией. Диагностированы стенозирующий атеросклероз брюшной аорты и ее ветвей, почечных артерий, брахиоцефальных артерий, выявлены новообразования почек и надпочечников, гипертальдостеронизм. Проведен дифференциальный диагноз обмороков. Оценена распространенность хеликобактерного гастрита, выявлена высокая частотой кишечных метаплазий. Применение современных технологий обследования позволило выявить наиболее ранние стадии онкопатологии, опухоли головного мозга, реактивацию туберкулезного процесса. Проведена дифференциальная диагностика между хронической обструктивной болезнью легких, хроническим бронхитом и бронхиальной астмой, что позволило скорректировать проводимую терапию. Анализ биоэлементного дисбаланса показал выраженные нарушения



минерального обмена, требующие обязательной коррекции у 72,6% обследованных. Оценка состояния иммунного статуса выявила не только предрасположенность к развитию аутоиммунной патологии, но и наличие вторичной иммунной недостаточности, которая является основанием для назначения заместительной и иммуностимулирующей терапии.

В ходе углубленного обследования и дальнейшего амбулаторного наблюдения определены основные механизмы развития соматической патологии у ликвидаторов и эффективные способы терапии. Ликвидаторы получали бесплатное медикаментозное лечение в период стационарного лечения, а также на длительный период последующего амбулаторного лечения. При повторном визите через 3–6 месяцев проводился контроль эффективности проводимой терапии.

Показано, что эффективность терапии хронической соматической патологии достигается только при сочетании стационарного этапа лечения, направленного на подбор патогенетически обоснованной терапии и дальнейшего длительного амбулаторного этапа лечения.

На основании проведенных исследований создана электронная база данных, содержащая детальную информацию по всем результатам обследования.

Результаты многолетнего наблюдения за состоянием здоровья ликвидаторов обобщены в методических рекомендациях, циклах лекций и монографиях.

Подготовлены следующие методические рекомендации:

«Антиоксидантная терапия в лечении соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС» (2007 г.).

«Онкопревенция при заболеваниях желудка у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС» (2008 г.).

«Диагностика и лечение нарушений сна при соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС» (2008 г.).

«Диагностика и способы коррекции метаболического синдрома у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС» (2008 г.).

«Опыт длительного применения тиотропиум бромид (Spiriva) у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, страдающих хронической обструктивной болезнью легких» (2009 г.).

«Пороки сердца у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: скрининг, верификация, принципы консервативного и оперативного лечения» (2009 г.).

«Клинико-иммунологические аспекты диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунного панкреатита у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и современные подходы к их лечению» (2009 г.).

Прошли апробацию циклы лекций для врачей:

«Новейшие технологии диагностики соматической патологии» (2008 г.) и «Современные медицинские технологии в диагностике и лечении соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: теория и практика» (2009 г.).

Изданы методическое пособие «Современная диагностика и лечение кислотозависимых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС» (2010 г.) и монография «Метаболические и гемодинамические механизмы развития заболеваний сердца и мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде» (2010 г.).

## НОВЫЕ (ПЕРЕДОВЫЕ) МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, РЕАБИЛИТАЦИИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

### 7.1. ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ НИЗКОФОНОВЫЙ СПЕКТРОМЕТР ИЗЛУЧЕНИЙ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ЭКСПЕРТНЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ СИЧ-Э

В клинике № 1 Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России разработан и введен в эксплуатацию новый дозиметрическо-диагностический комплекс — высокочувствительный низкофоновый спектрометр излучений человека для экспертных обследований (СИЧ-Э). Эта уникальная установка предназначена для прямого определения содержания радиоактивных веществ в организме человека — их наличия, количества и распределения по органам и тканям, — и позволяет выявлять наиболее радиологически значимые радионуклиды.

Установка представляет собой многослойную защитную камеру размерами  $4,5 \times 2,4 \times 2,3$  м и массой около 95 тонн (рис. 7.1), предназначенную для снижения влияния естественного радиационного фона и космического излучения на низкофоновые измерения.

Изготовлена камера из листов радиационно чистой стали толщиной 160 мм и дополнительно облицована внутри слоями свинца толщиной 10 мм, кадмия — 1,5 мм и меди — 0,5 мм. Имеет внутреннюю и наружную декоративную и гигиеническую облицовку. В камере смонтированы системы линейного продольного сканирования и локального детектирования инкорпорированных радионуклидов, включающие 20 спектрометрических трактов на основе сцинтилляционных и полупроводниковых детекторов различных типов, а также система продольного перемещения ложа для пациентов (рис. 7.2).

Управление механическими и спектрометрическими системами и обработка результатов осуществляется анализаторно-вычислительной системой с оригинальным программным обеспечением.

С помощью СИЧ-Э можно решать целый ряд задач в области радиационной медицины, радиационной гигиены, радиационной экологии, радиационной безопасности.

СИЧ-Э позволяет:

- определять нуклидный состав и проводить измерение малых уровней активности гамма-излучающих радионуклидов во всем теле в режиме линейного продольного сканирования;



Рис. 7.1. Установка СИЧ-Э. Вид снаружи



Рис. 7.2. Установка СИЧ-Э. Вид внутри

- проводить измерение активности гамма-излучающих радионуклидов в отдельных органах: легкие, щитовидная железа, печень, почки и др.;
  - измерять содержание радионуклида  $^{90}\text{Sr}$  (стронция) как в целом скелете, так и в отдельных костях;
  - измерять содержание в легких трансураниевых радионуклидов с низкой энергией фотонного излучения (плутония, америция и др.);
  - оценивать общее содержание калия в организме (по активности  $^{40}\text{K}$ ).
- Обследование на СИЧ-Э рекомендовано:
- участникам ликвидации последствий радиационных аварий;
  - лицам, проживающим на радиоактивно-загрязненной местности или посещавшим экологически неблагоприятные по радиационному фактору районы;
  - при подозрении на употребление загрязненных радиоактивными веществами продуктов или напитков;
  - персоналу, непосредственно работающему с радиоактивными веществами.

Процедура не требует предварительной подготовки. Длительность обследования от 15 до 60 мин. в зависимости от объема исследования. Комфортность нахождения пациента в защитной камере обеспечивается мягким освещением, теленаблюдением и двухсторонней радиосвязью оператор—обследуемый, возможностью подогрева или охлаждения подаваемого воздуха, музыкальным сопровождением.

Кроме того, СИЧ-Э дает возможность проводить экспертный неразрушающий контроль наличия радиоактивности в крупногабаритных образцах, например продуктах в натуральном виде, и контроль радиоактивности в пробах окружающей среды большого объема (до 100 литров) без предварительной пробоподготовки.

В 2009 г. получен сертификат Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии о включении Комплекса спектрометров излучений человека СИЧ-Э в Государственный реестр средств измерений за № 40109-08.

В 2010 г. оформлено регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08969 от 07.10.2010 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, подтверждающее, что Комплекс спектрометров излучений человека СИЧ-Э является изделием медицинского назначения.

В табл. 7.1 приведены уровни минимально детектируемой активности, характеризующие возможности спектрометра СИЧ-Э при проведении низкофоновых измерений.

Таблица 7.1

**Минимальная детектируемая активность спектрометра СИЧ-Э при различных режимах измерения**

Измерение содержания радионуклидов	Минимально детектируемая активность
$^{137}\text{Cs}$ во всем теле человека	30 Бк за 30 мин
$^{60}\text{Co}$ в легких	20 Бк за 30 мин
$^{131}\text{I}$ в щитовидной железе	5 Бк за 5 мин
$^{90}\text{Sr}$ во всем скелете	800 Бк за 30 мин
$^{90}\text{Sr}$ в лобной кости	50 Бк за 30 мин
В пробах большого объема (до 100 л/кг)	0,1 Бк/л, Бк/кг за 1 час

## 7.2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

В настоящее время методы молекулярной генетики широко применяются в различных областях медицины. Это и диагностика генетически детерминированных заболеваний, и трансплантология, и онкология, и выявление возбудителей инфекционных болезней, и фармакология, и многие другие направления. Отличительной особенностью молекулярно-генетических методов является то, что они основаны на анализе генетической информации. Существенное влияние на развитие любого заболевания оказывает взаимодействие генетических особенностей организма человека и факторов окружающей среды. Во время ликвидации последствий аварии ликвидаторы, в отличие от общей популяции лиц сходного поло-возрастного состава, подверглись дополнительному действию комплекса неблагоприятных факторов. В первую очередь это ионизирующая радиация, которая является наиболее известным мутагеном физической природы. При радиационных авариях, как правило, имеет место сочетание различных повреждающих факторов физической, химической, биологической природы на фоне психоэмоционального стресса. Методы молекулярной генетики применительно к ликвидаторам позволяют оценить степень мутагенных воздействий на организм и являются неотъемлемой частью диагностики и лечения широкого спектра заболеваний.

### *Определение дозы облучения методом молекулярной цитогенетики (FISH)*

Контакт человека с мутагенными агентами может быть зарегистрирован с помощью приборов химического, радиационного контроля. Однако на практике в условиях реальных ситуаций оценить интенсивность мутагенной нагрузки достаточно трудно, к тому же имеет место сочетанное действие различных веществ и агентов.

Несмотря на большое разнообразие методов оценки мутагенной нагрузки в популяциях человека, ведущая роль в биодозиметрии и биоиндикации мутагенных факторов принадлежит цитогенетическим методам исследования. Основным способом учета мутагенных воздействий в настоящее время является анализ нестабильных хромосомных aberrаций. Учет этих типов нарушений необходим и достаточен для оценки мутагенной нагрузки в ближайший период после контакта с мутагенами. Однако с течением времени происходит элиминация клеток из кровотока и анализ мутагенной нагрузки на основании нестабильных aberrаций становится невозможным.

Память об имевшем место мутагенном воздействии сохраняется в виде стабильных хромосомных aberrаций (транслокаций) — цитогенетических нарушений, не приводящих клетку к гибели и не препятствующих ее делению. Если такие нарушения возникают в клетках-предшественниках (в кроветворной ткани), то в кровоток регулярно поступают лимфоциты, несущие стабильные хромосомные aberrации. Анализ стабильных хромосомных aberrаций позволяет определить дозу облучения через месяцы, годы и даже десятилетия после контакта с радиационным фактором. С целью определения дозы облучения в отдаленном периоде используется новая молекулярно-цитогенетическая технология, основанная на применении нерадиоактивной (флуоресцентной) гибридизации *in situ* — FISH.

Биодозиметрия на основе использования метода FISH представляет собой молекулярно-цитогенетическую технологию (Медицинская..., 2007), в ходе которой после получения препаратов проводится их подготовка, включающая и обработку препаратов пепсином. Затем следует денатурация ДНК хромосом и их гибридизация с ДНК-пробой. Для анализа частоты транслокаций используют ДНК-зонды для различных хромосом, например 1-й и 4-й. После отмывки препараты высушивают и хранят при  $-20^{\circ}\text{C}$  до момента проведения их анализа под микроскопом. Конкретные протоколы проведения процедур зависят от ряда факторов, в том числе — от рекомендаций фирмы-изготовителя ДНК-зондов. Анализ препаратов проводят под флюоресцентным микроскопом при 100\* увеличении объектива и мощности лампы осветителя не менее 100 Вт. Очень важно также качество флюоресцентных фильтров для микроскопов. При цитогенетическом анализе производится учет числа транслокаций в среднем в 1000 клеток. Для нахождения метафазных пластинок и анализа стабильных хромосомных aberrаций могут быть использованы автоматизированные компьютерные системы, однако стоят они достаточно дорого и в настоящее время применяются лишь в единичных лабораториях.

В основу метода восстановления дозы облучения положена идентичность кривых доза—эффект в системах *in vitro* и *in vivo*. Имеются дозовые кривые зависимости частоты стабильных хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови для различных видов излучений. Наряду с калибровочными кривыми разработаны уравнения дозовой зависимости для различных видов излучений. На частоту транслокаций влияет целый ряд дополнительных факторов: возраст обследуемых, контакты с химическими мутагенами, наличие онкологических заболеваний. Поэтому при восстановлении дозы облучения на основании метода FISH проводится анкетирование пациентов.

Опыт применения ретроспективной дозиметрии во ВЦЭРМ показал эффективность метода FISH не только при высоких дозах облучения, но и в диапазоне малых доз. Однако при малых дозах облучения требуется проанализировать более 1000 клеток, что требует дополнительных затрат времени и дорогостоящих реагентов.

Одним из наиболее опасных последствий действия ионизирующей радиации является ее свойство индуцировать онкологические заболевания. Мутационные события, приводящие к развитию онкопатологии, происходят на геномном и на хромосомном уровне. Поэтому в диагностике и прогнозе заболеваний целесообразно применение методов молекулярной генетики. Цитогенетические технологии используются как для верификации диагноза при различных типах опухолей, так и, что особенно важно для ликвидаторов, с целью ранней диагностики онкопатологии.

Наш опыт, а также результаты работы зарубежных исследователей (Norppa H. et al., 2006; Bonassi S. et al., 2008; Rossi A.P. et al., 2009) свидетельствуют о том, что высокий уровень хромосомных aberrаций является показателем повышенной вероятности развития онкологических заболеваний. Поэтому ликвидаторов, у которых при цитогенетическом обследовании выявлен уровень нестабильных хромосомных aberrаций, превышающий общепопуляционные показатели, требуют повышенного внимания и динамического наблюдения.

*Молекулярно-генетическое обследование ликвидаторов  
с целью выявления предраковых состояний*

В основе процесса малигнизации лежат генетические нарушения, поэтому регистрация первичных генетических изменений представляет собой способ самой ранней диагностики онкологических заболеваний и предраковых состояний. Выявление ранних маркеров повышенной вероятности развития онкозаболеваний является важным этапом в деле профилактики и своевременного лечения онкологических заболеваний. Геномная нестабильность является высокозначимым фактором для большинства раковых заболеваний. Методами молекулярной генетики и цитогенетики патологические клетки могут быть выявлены тогда, когда изменения еще не проявляются на цитологическом и гистологическом уровнях. Применение данных методов представляется особенно важным при обследовании такой категории пациентов, как ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Эти лица подверглись облучению в диапазоне малых доз, последствия которого для состояния здоровья до настоящего времени окончательно не ясны. Методы классической цитогенетики, основанные на анализе метафазных хромосом, являются высокоинформативными и сравнительно недорогими, однако они могут применяться только в тех случаях, когда имеется возможность получения делящихся клеток в культуре. Выявление цитогенетических нарушений в неделящихся клетках (интерфазных ядрах) стало возможно только с появлением молекулярно-генетической технологии гибридизации *in situ*.

Развитие новых молекулярно-генетических технологий открыло возможность анализа хромосомного комплекса клеток без предварительного этапа культивирования (исследуются интерфазные клетки) на любом материале (секционный, биопсийный, нативные клетки) в кратчайшие сроки после получения материала. В настоящее время наибольшее распространение получил метод FISH. Он базируется на использовании меченных флуоресцентными красителями ДНК-зондов, специфичных для центромерных районов или уникальных последовательностей хромосом, что позволяет выявлять числовые или структурные хромосомные аномалии. В процессе малигнизации может происходить как увеличение количества, так и утрата генетического материала, что выражается в изменении числа и, в некоторых случаях, цвета флуоресцентных сигналов.

Возможность быстрого выявления цитогенетических нарушений практически в любых тканях привлекла внимание онкологов. Метод FISH широко применяется в диагностике наследственных болезней, онкологии, онкогематологии для выявления цитогенетических нарушений с целью постановки диагноза и мониторинга лечения. В сравнении с методами классической цитогенетики FISH — более быстрый, и, в ряде случаев, единственно возможный способ оценки хромосомных изменений при онкологических заболеваниях.

Хорошо зарекомендовал себя метод FISH при диагностике рака мочевого пузыря (UroVysion Test), выполнение которого налажено в нашем центре (Слозина Н.М. и др., 2007).

В настоящее время ведутся работы по внедрению в практику методов молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний и предраковых состояний желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, печени и желчевыводящих путей, рака легких, простаты и других видов онкопатологии.



С целью наибольшей эффективности выявления предраковых состояний у ликвидаторов и других категорий облученных предлагается двухэтапный алгоритм обследования:

- на I этапе проводится скринирующая программа цитогенетического обследования лиц, подвергшихся действию радиации. Скрининг осуществляется путем анализа нестабильных хромосомных aberrаций. Лица, у которых по результатам скрининга выявляется повышенный уровень или необычный спектр хромосомных aberrаций, подлежат мониторинговому наблюдению и/или углубленному медицинскому обследованию как группа повышенного риска развития онкопатологии;
- на II этапе лицам с подозрением на онкопатологию по рекомендации лечащего врача проводится FISH-диагностика тех онкологических заболеваний, для которых имеются хорошо зарекомендовавшие себя на практике тест-наборы. С учетом результатов FISH-анализа выбирается соответствующая тактика лечения больного.

### ***Молекулярно-генетическая диагностика генетически детерминированных заболеваний***

Болезнь человека представляет собой результат взаимодействия генетически заложенной программы развития с факторами окружающей среды. Доля генетической составляющей для различных заболеваний сильно различается. Так, известно несколько тысяч болезней, обусловленных мутацией всего одного гена (моногенные заболевания). Однако значительно большее число болезней имеет полигенную природу или имеется наследственная предрасположенность к развитию заболеваний. Механизмы этих «врожденных особенностей» или генетической предрасположенности стали раскрываться по мере изучения генетического полиморфизма. Генетический полиморфизм — это генетическая вариабельность, обуславливающая межиндивидуальные различия как по внешним признакам, так и по особенностям реализации физиологических процессов. Материальной основой этих различий является ДНК — ее специфические особенности на молекулярном уровне, совместимые с нормальной функцией генов, но приводящие к некоторым вариациям в структуре белков, что в конечном счете обуславливает генетически детерминированные индивидуальные особенности человека. Именно эти индивидуальные сочетания генов положены в основу нового научно-практического направления — так называемой предиктивной (предсказательной) медицины, направленной на выявление лиц, наиболее склонных к тем или иным видам заболеваний и в конечном счете на профилактику развития патологии (Баранов В.С. и др., 2000).

В практической медицине в настоящее время наибольшее распространение получили методы молекулярной диагностики, основанные на применении полимеразной цепной реакции — ПЦР. Благодаря своей универсальности метод ПЦР используется как для генодиагностики, так и для выявления возбудителей инфекционных заболеваний.

Хорошо известно большое значение генетической составляющей в развитии тромбозов. Генетическое тестирование позволяет выявить мутации или полиморфные варианты, ответственные за нарушение в системе свертывания крови, и выбрать соответствующие методы профилактики и лечения тромбофилий (Капустин С.И. и др., 2008; Деев А.Д. и др., 2009). В нашем центре проводится комплексное

исследование полиморфизмов генов системы гемостаза — F5, F2, MTHFR (C667T и A1298C), FGB; GP IIIa, PAI-I. Выполнение данных тестов проводится у ликвидаторов при нарушении свертывания крови и склонности к тромбообразованию.

Важным с точки зрения диагностики и прогноза лечения является и молекулярно-генетическая диагностика синдрома Жильбера. Генотипирование является единственным неинвазивным способом, позволяющим отличать синдром Жильбера от других, сходных по своим клиническим проявлениям, состояний. В ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России налажен метод генетической диагностики синдрома Жильбера. Следует отметить, что генетическая диагностика позволяет выявлять не только классические, но и стертые формы синдрома Жильбера, наблюдающиеся при гетерозиготном носительстве мутации гена UGT1A1.

На протяжении ряда лет во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России проводится оценка генетического статуса ликвидаторов. Для генотипирования используется, как правило, венозная кровь. К настоящему времени в различных сериях обследований нами проведен генетический анализ у 450 ликвидаторов. Изучались следующие гены: ACE, AT1, AT2, BK2, IL-6, Ald Synth, GSTM, GSTT1, MTHFR, PPARG2[γ], LPL, AT2R1[II], APOE, PLANH1, ITGB3, COL1A1, VDR-2 и др.

Выявлены определенные зависимости между заболеваниями ликвидаторов и полиморфными вариантами генов. Так, наблюдалась специфика в распределении генотипов гена APOE у ликвидаторов с цереброваскулярными заболеваниями. Интересные результаты получены в отношении гена ACE. Впервые в мире зарегистрирована связь гена ACE (I/D) с распространенным среди ликвидаторов нарушением сердечно-сосудистой системы — дисциркуляторной энцефалопатией. Аллель I значительно чаще встречается у лиц, не имеющих данной патологии. Следовательно, имеет место протективный эффект этого аллеля в отношении развития дисциркуляторной энцефалопатии (Kehoe A.D. et al., 2008).

Анализ генотипа пациента важен не только для изучения генетической предрасположенности к тому или иному заболеванию, но и для назначения соответствующей терапии с учетом генетических особенностей биотрансформации лекарственных препаратов. Последнее направление получило название «фармакогенетика» (Середин С.Б., 2004). Лечение больных с учетом индивидуальных генетических особенностей пациентов уже не является задачей будущего. В настоящее время известны многочисленные гены и/или полиморфные варианты, оказывающие существенное влияние на эффективность терапии. Так, цитохром р450 2С19 (CYP2C19) — важный фермент лекарственного метаболизма, который катализирует биотрансформацию многих клинически значимых лекарственных препаратов и в том числе ингибиторов протонной помпы (ИПП). ИПП — антисекреторные средства, широко используемые для эрадикационной антихеликобактерной терапии, лечения язвенной и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), синдромов Барретта и Золлингера — Эллисона.

Генетические полиморфизмы гена CYP2C19 влияют на эффективность работы фермента. В зависимости от генетически детерминированного типа метаболизма эффективность применения стандартных доз ИПП у больных может значительно варьировать: CYP2C19 — нормальные гомозиготы — демонстрируют наиболее низкий уровень ответа на применение ИПП, CYP2C19 — гетерозиготы — промежуточный

и CYP2C19 — мутантные гомозиготы — наиболее высокий уровень ответа. Поэтому генотипирование больных перед началом лечения должно способствовать оптимизации лечения пациентов с ГЭРБ, гастритами, дуоденальной язвой и другими кислотозависимыми заболеваниями. Во ВЦЭРМ им А.М.Никифорова МЧС России проводится генотипирование ЛПА с целью определения варианта гена CYP2C19. Анализ полученных данных показал, что абсолютное большинство ликвидаторов нуждается в высоких дозах ИПП.

Информация о генотипе пациента важна и для назначения антикоагулянтной терапии. Существуют генотипы, определяющие нечувствительность к действию аспирина. Выбор начальной дозы варфарина также зависит от результатов исследования полиморфизмов генов (гены VKORC1 и CYP2C9).

Список патологических состояний, при которых может быть рекомендовано генетическое тестирование, достаточно велик. Выбор анализируемых генов определяется исходя из конкретных задач с учетом комплекса заболеваний пациента.

Специфика применения методов молекулярной генетики к такому контингенту, как ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС, заключается в том, что количество диагнозов у таких пациентов, как правило, очень велико. Поэтому для обследования и контроля лечения ЛПА может потребоваться назначение широкого спектра молекулярно-генетических тестов, направленных на выявление патологических изменений в различных органах и тканях.

### *Молекулярно-генетическая диагностика возбудителей заболеваний*

Одним из наиболее востребованных направлений молекулярной генетики в практической медицине является ПЦР-диагностика возбудителей заболеваний. ПЦР-диагностика может быть использована как в качественном, так и в количественном формате; как для первичной диагностики, так и в контроле лечения. Большим преимуществом диагностики возбудителей методом ПЦР является его высокая чувствительность, позволяющая выявить микроорганизмы в очень низкой концентрации. Для ПЦР, в отличие от бактериологических методов, не требуется сохранение способности микроорганизмов к росту в культуре.

В настоящее время разработан широкий спектр диагностических тест-систем для выявления большого числа возбудителей бактериальной, вирусной и грибковой природы. Во ВЦЭРМ им А.М.Никифорова МЧС России выполняются все ПЦР-исследования, которые необходимы для диагностики и лечения ликвидаторов с соматической патологией. Так, метод ПЦР применяется при диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе для выявления *Helicobacter pylori* (НР) (Филиппова Ю.Н. и др., 2008). Комплексная оценка состояния организма и биологических характеристик НР при динамическом наблюдении пациентов позволяет более четко сформировать группу риска по развитию гастродуоденальных патологий.

Еще одной областью применения молекулярно-генетической диагностики в гастроэнтерологии и гепатологии являются качественный анализ, генотипирование и количественная оценка вирусной нагрузки при гепатитах. Хронический вирусный гепатит — одно из наиболее распространенных заболеваний печени, ведущих к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В современных схемах лечения реализуется принцип комплексного обследования пациента, включающего кли-

нические показатели и данные лабораторных исследований. Результаты последних играют существенную, если не ведущую, роль в подтверждении диагноза вирусного гепатита, установления его этиологии и оптимизации алгоритмов лечения. Быстрое развитие инновационных технологий в области молекулярной диагностики открывает широкие возможности для решения целого комплекса задач в этом направлении.

На сегодняшний день молекулярный метод ПЦР, который по своей сути является прямым качественным методом обнаружения генетического материала возбудителя, широко внедрен в лабораторную диагностику вирусных гепатитов. Согласно современной классификации на основе генетического полиморфизма, выделяют 6 основных генотипов вируса гепатита С, которые, в свою очередь, представлены несколькими субтипами. Наибольшее распространение в мире имеют генотипы вируса 1, 2 и 3. Согласно нашим данным, в Северо-Западном регионе доминирующими являются генотипы/субтипы 1b и 3a, которые встречаются с частотой 44,4 и 42,0% соответственно. На долю остальных (1a, 2, смешанные) приходится 13,6% случаев. В процессе изучения взаимосвязи различных вариантов генотипа вируса гепатита С (ВГС) с клиническим течением болезни было показано, что у пациентов с субтипом 1b хронизация инфекции происходит в 90% случаев, в то время как с генотипами 2 или 3 — в 33–50%. Кроме того, субтип 1b обуславливает более тяжелое течение заболевания с прогрессией в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Но наиболее значимым является тот факт, что генотип 1 ВГС хуже, чем другие генотипы вируса, отвечает на противовирусное лечение. В результате лечения стойкая элиминация вируса отмечается лишь у 52% пациентов по сравнению с 84% пациентов, инфицированных 2-м или 3-м генотипом ВГС. Этот факт нашел отражение в алгоритмах молекулярной диагностики, используемых для определения тактики лечения вирусного гепатита С, где продолжительность лечения и дозы препаратов определяются в соответствии с генотипом ВГС. Оптимизация же этих алгоритмов стала возможной после быстрого развития технологии ПЦР в режиме реального времени, позволяющей оценить уровень вирусной нагрузки в плазме крови.

Успешно применяется метод ПЦР при обследовании ликвидаторов с бронхолегочной патологией, а также для выявления возбудителей бактериальных, вирусных и грибковых инфекций при других заболеваниях.

Таким образом, методы молекулярной генетики показали свою эффективность применительно к ликвидаторам с различными видами патологии. Выполнение молекулярно-генетических исследований требует специального оснащения лаборатории и участия в работе высококвалифицированных специалистов. Однако затраты на проведение исследований компенсируются за счет ранней диагностики и оптимизации схемы лечения каждого больного.

## Литература

*Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.С.* Геном человека и гены «предрасположенности». (Введение в предиктивную медицину). — СПб., 2000. — 272 с.

*Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А.* / Клиническая генетика. / Под ред. Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 592 с.

*Деев А.Д., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Стамбольский Д.В., Сироткина О.В., Кофиади И.А., Ребриков Д.В., Шахматова О.О.* Факторы риска тромботических осложнений и прогноз

у больных с хронической формой ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2009. — № 11. — С. 4–10.

Капустин С.И., Салтыкова Н.Б., Дрижун Ю.С., Каргин В.Д., Папаян Л.П., Блинов М.Н. Молекулярные основы предрасположенности к венозному тромбозу: роль «ген-генных взаимодействий» // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2008. — № 3. — С. 24–30.

Медицинская технология № ФС-2007/015-У. Биологическая индикация радиационного воздействия на организм человека с использованием цитогенетических методов. — М., 2007. — 29 с.

Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004. — 304 с.

Слозина Н.М., Никифоров А.М., Неронова Е.Г., Горелов С.И., Пулин И.Л. Молекулярно-цитогенетическая диагностика рака мочевого пузыря // Биомедицинский журнал Medline.ru — 2007. — Т 8. — С. 268 — 282.

Филиппова Ю.Н., Неронова Е.Г., Ильчишина Т.А., Михайлова И.А., Слозина Н.М. Распространенность хеликобактерной инфекции при различных видах гастродуоденальной патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. — 2008. — № 3 — С. 15–19.

Bonassi S., Norppa H., Ceppi M., Stromberg U., Vermeulen R., Znaor A., Cebulska-Wasilewska A., Fabianova E., Fucic A., Gundy S., Hansteen I.L., Knudsen L.E., Lazutka J., Rossner P., Sram R.J., Boffetta P. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries // Carcinogenesis. — 2008. — Vol. 29. — P. 1178–1183.

Kehoe A.D., Nikiforov A.M., Alexanin S.S., Neronova E.G., Tikhomirova O.V., Shun'kov V.B., Makarova N.V., Rabinovich E., Usmanova N.M., Kazakov V.I., Slozina N.M. and Montgomery H.E. Angiotensin-converting enzyme genotype and encephalopathy in Chernobyl cleanup workers // Yurop. J. of Neurology. — 2008. — Vol. 16. — P. 95–100.

Norppa H., Bonassi S., Hansteen I.L., Hagmar L., Stromberg U., Kossner P., Ioffetta P., Dindholm Сю, Gundy S., Lazutka J., Cebulska-Wasilewska A., Fabianova E., Sram R.J., Knudsen L.E., Barale R., Fucic A. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk // Mutat. Res. — 2006. — Vol. 600. — P. 37–45.

Rossi A.M., Hansteen I.L., Skjelbred C.F., Ballardini M., Maggini V., Murgia E., Tomei A., Viarengo P., Knudsen L.E., Barale R., Norppa H., Bonassi S. Association between Frequency of Chromosomal Aberrations and Cancer Risk Is Not Influenced by Genetic Polymorphisms in *GSTM1* and *GSTT1* // Environ. Health Perspect. — 2009. — Vol. 117. — P. 203–208.

### 7.3. МЕТОДИКА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС

Большая часть (около 55%) всех случаев смерти в России связана с болезнями сердца и сосудов, причем по уровню общей смертности наша страна значительно опережает все европейские страны (Всемирная организация здравоохранения, <http://www.who.int>). На этом неблагоприятном фоне серьезной представляется проблема заболеваемости и смертности в особой субпопуляции россиян, довольно многочисленной и очень ответственной в социальном отношении, — ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Углубленный анализ проблемы заболеваемости этих людей, проведенный во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова МЧС России, подтвердил значительное неблагоприятное влияние на их здоровье комплекса факторов, связанных с участием в ликвидации последствий аварии на

ЧАЭС. Было установлено, что полученная ликвидаторами доза внешнего облучения оказала умеренное негативное воздействие, вызвав прирост сердечно-сосудистой заболеваемости. Наряду с этим весьма неблагоприятно сказался комплекс факторов, связанных с участием в ликвидации последствий аварии: продолжительный психоэмоциональный стресс, последующие психические и психосоматические дефекты, взаимно отягощающие сопутствующие заболевания, социальные издержки. Особенно сильно эти факторы воздействовали в 1986 г.

Имеются данные эпидемиологических исследований, показывающие, что у ликвидаторов сердечно-сосудистая заболеваемость значительно больше, чем в популяции россиян, а следовательно, увеличен и риск смерти в результате этих заболеваний в будущем. Вместе с тем в настоящее время в данной группе пациентов еще не обнаруживается отличий в смертности в результате болезней кровообращения. Это означает, что ее возрастание еще не поздно предотвратить. Отчасти это и происходит благодаря вмешательствам организационного и медицинского характера.

Однако обнаруживаются слишком резкие различия статистических показателей здоровья ликвидаторов из отдельных регионах России (вне зоны воздействия радиации), что наверняка свидетельствует об отсутствии на практике единых принципов и критериев диагностики, а следовательно, и унифицированных подходов к профилактике и лечению. Важнейшим условием для рационального выбора эффективных мер профилактики и лечения является точный и своевременный диагноз. Речь идет не только о нозологическом диагнозе, но и о диагностической оценке риска заболевания, связанного с выявлением факторов и других индикаторов риска. Стратификация риска необходима для управления рисками целенаправленным воздействием на них с помощью изменений образа жизни, других приемов первичной и вторичной профилактики, лекарственной терапии, специальных методов лечения.

В настоящем разделе предложена методика формирования групп риска сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном и ближайшем времени у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

#### *Описание методики*

**Формула методики.** Выделяются группы риска развития осложнений сердечно-сосудистой патологии в отдаленном времени (в течение 10 лет) и, при опасных обострениях болезней, в ближайшем времени (часы-дни) у людей, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Риски оцениваются с помощью карты стратификации (рис. 7.3) на основании индикаторов риска, которые отнесены к следующим категориям: факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (особенно уровень артериального давления); поражения органов-мишеней, выявленные доклиническими (инструментальными) методами, метаболический синдром и сахарный диабет; наличие распознаваемых клинически болезней сердца, сосудов, мозга, почек; опасные обострения сердечно-сосудистых болезней. При стратификации принимается во внимание в качестве специфических индивидуальных факторов риска сам факт участия пациента в ликвидации последствий этой аварии, особый период времени участия в работах на ЧАЭС (1986 г.), а также психопатологические особенности пациента. Выделяются следующие пять групп риска (по его возрастной): низкий риск в отдаленном периоде, умеренный отдаленный риск, высокий



Индикаторы риска		Артериальное давление (мм рт. ст.)				
		Нормальное: АДс 120-129 и АДд 80-84	Высокое нормальное: АДс 130-139 и АДд 85-89	Артериальная гипертензия 1 степени: АДс 140-129 и АДд 90-99	Артериальная гипертензия 2 степени: АДс 160-179 и АДд 100-109	Артериальная гипертензия 3 степени: АДс $\geq 180$ и АДд $\geq 110$
Специфический фактор риска	Участие в ликвидации аварии на ЧАЭС	Отдаленный риск низкий		Отдаленный риск умеренный		
Специфические и неспецифические факторы риска	1-2 дополнительных фактора риска	Отдаленный риск умеренный		Отдаленный риск умеренный		
Множество ФР, поражения мишеней и их эквиваленты	3 и > ФР или ПОМ МС, СД	Отдаленный риск высокий		Отдаленный риск очень высокий		
Хроническая болезнь сердца, сосудов или почек						
Опасное обострение болезни сердца, сосудов, почек		Риск очень высокий в ближайшее время				

Рис. 7.3. Карта оценки риска наиболее опасных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (величина риска в виде абсолютной вероятности осложнений представлена в табл. 7.2)

отдаленный риск, очень высокий отдаленный риск и очень высокий ближайший риск. На основании стратификации риска предлагается рациональный объем мер профилактики и лечения.

**Новизна.** Впервые предложена методика формирования групп риска развития сердечно-сосудистых осложнений у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, основанная на современных унифицированных системах стратификации риска, учитывающая фактор радиационного воздействия и комплекс болезнетворных факторов, связанных с участием в ликвидации последствий этой аварии, нацеленный на усовершенствование диспансеризации специального контингента пациентов.

Таблица 7.2

**Совокупная абсолютная вероятность сердечно-сосудистых осложнений в группах риска**

Группы риска	Оценка совокупного риска несмертельных смертельных сердечно-сосудистых осложнений 10 лет
Низкий риск	<15%
Средний риск	15–20%
Высокий риск	20–30%
Очень высокий риск	>30%



**Показания к применению методики.** Данная методика стратификации риска применима ко всем участникам ЛПА на ЧАЭС. Ее целесообразно использовать при формулировке диагностического заключения и определении прогноза. Методикой могут воспользоваться терапевты, кардиологи, организаторы здравоохранения и другие специалисты, занимающиеся медицинским обеспечением ликвидаторов, а также исследователи, участвующие в научной разработке этой проблемы.

**Материально-техническое обеспечение методики:**

- Измеритель артериального давления с манжетой для плеча и лодыжки.
- Весы для измерения массы тела.
- Мерная лента для определения окружности талии.
- Электрокардиограф.
- Ультразвуковой сканер для исследования сердца и магистральных сосудов.
- Автоматический биохимический анализатор.
- Тест-полоски для определения микроальбуминурии.
- Персональный компьютер с доступом к сети Интернет.

## **ОПИСАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ И ПОЯСНЕНИЯ**

### *Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС*

Зарегистрированный уровень распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы среди ликвидаторов на ЧАЭС в целом в 4 раза превышает показатели контрольной группы той же возрастной категории (Министерство здравоохранения и медицинской промышленности РФ, 1999). За 1987–2003 гг. зарегистрирован рост заболеваемости более чем в 3 раза, что лишь отчасти связано с постарением данного контингента людей. В настоящее время в среднем на одного ЛПА приходится 2,3 случая зарегистрированных заболеваний системы кровообращения. Доминирует по распространенности гипертоническая болезнь. Наряду с атеросклеротическими и диабетическими поражениями сосудов, разными формами ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни, нарушениями ритма сердца, сердечной недостаточностью существенное место занимают психические расстройства — у значительной части ЛПА наблюдаются тревожные и депрессивные расстройства. Прогрессирующие психосоматические расстройства накладывают существенный отпечаток на клиническую картину заболевания, но, главное, негативно влияют на течение гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и являются неблагоприятным прогностическим фактором (ФР).

### *Осложнения и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний*

В настоящее время и общая смертность, и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов пока не превышают соответствующих, чрезвычайно высоких показателей в общей популяции России. Смерть больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, как правило, развивается в результате острых осложнений. Таковыми являются мозговой инсульт, инфаркт миокарда и его осложнения, особенно нарушения ритма сердца и острая сердечная недостаточность. Вероятность самого неблагоприятного исхода при развитии таких осложнений сразу резко возрастает. Эпидемиологический анализ, проведенный во ВЦЭРМ, показал, что смертность ликвидаторов примерно в 62% случаев носит внезапный или острый характер и обусловлена перечисленными причинами.

**Факторы риска и другие индикаторы риска.** Под термином риск в медицине понимают вероятность неблагоприятных событий, вероятность того, что у людей, подвергшихся влиянию болезнетворных факторов — факторов риска, возникнет определенное заболевание или его осложнение. Действие ФР всегда опережает развитие клинических симптомов — начальных проявлений заболевания, его осложнений, смерти в результате него. Развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как правило, предшествует определенный латентный период, нередко длительный. Существование этого периода создает предпосылку для выполнения профилактических мероприятий, и прежде всего ликвидации по возможности самих сердечно-сосудистых ФР (управление рисками).

Показатель абсолютного риска отражает дополнительную вероятность заболевания в связи с действием ФР по сравнению с уровнем риска, существующим у тех, кто не подвергся его воздействию. Наряду со строгими количественными оценками риска отдельных неблагоприятных событий (смерти в результате определенной причины или отдельных несмертельных осложнений данного заболевания или комбинаций тех или иных неблагоприятных событий) в настоящее время используется полуколичественной оценки совокупного риска. При этом с помощью набора качественных признаков и шкалы стратификации вычисляется аппроксимированный совокупный абсолютный риск смертельных и несмертельных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении ближайших 10 лет. Метод признан Американской ассоциацией кардиологов, Европейским обществом кардиологов, Всероссийским научным обществом кардиологов и представлен их экспертными органами в основных официальных документах — руководствах для врачей.

ФР разделяются на модифицируемые — те, которые возможно ограничить или даже полностью устранить, и немодифицируемые, на которые повлиять невозможно. Каждый из общепринятых в настоящее время факторов риска имеет четкие критерии и поддается объективной диагностике (табл. 7.3). Особое, базисное место занимает оценка уровня артериального давления. Это связано с тем, что артериальная гипертензия — это наиболее распространенный, значимый и поддающийся коррекции фактор риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

При стратификации риска у ликвидаторов наряду с общепринятыми должны учитываться три дополнительных специфических фактора риска. Это участие пациента в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, участие в этом процессе именно в 1986 г., когда повреждающий эффект комплекса факторов, включая радиационное облучение, психический и физические стрессы, был наиболее сильным, наконец, наличие у пациента выраженных тревожных и депрессивных расстройств (табл. 7.3).

Кроме того, при стратификации риска учитываются еще 3 группы признаков — поражения органов-мишеней, выявленные доклиническими (инструментальными) методами, метаболический синдром и сахарный диабет; клинически распознаваемые болезни сердца, сосудов, мозга, почек; опасные текущие обострения сердечно-сосудистых болезней (табл. 7.3). Поражения органов-мишеней в основном связаны с длительным воздействием на сердце, сосуды, почки совокупности ФР. Поражения этого типа, в свою очередь, могут служить интегральным показателем повышенного риска еще более тяжелых осложнений. Что касается метаболического синдрома и сахарного диабета, то и они выступают в роли кластеров ФР, обладающих сильным негативным влиянием на прогноз.

**Индикаторы, учитываемые при стратификации у ликвидаторов риска сердечно-сосудистого заболевания и его наиболее грозных осложнений**

Индикаторы риска	Критерии и ссылки на них
<b>1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний</b>	
<i>Немодифицируемые факторы риска</i>	
Возраст	Фактором риска считается у мужчин возраст 55 лет и старше, а у женщин — возраст 65 лет и старше
Отягощенная наследственность	Наследственность в отношении сердечно-сосудистых заболеваний считается отягощенной у тех пациентов, один или несколько прямых родственников которых (родители, братья или сестры) рано (мужчины до 55 лет, а женщины до 60 лет) пострадали от тяжелого сердечно-сосудистого осложнения (инфаркт, инсульт) или умерли в результате них
Участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции	Факт участия в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции
Участие в 1986 г. в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС	Факт участия в 1986 г. в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС
<i>Модифицируемые факторы риска</i>	
Артериальная гипертензия	Классификация уровней артериального давления представлена на рис. 7.3.
Курение	Курение табака является фактором риска, если оно продолжается в текущее время или с момента полного прекращения курения прошло менее 10 лет
Гиподинамия	Хольба занимает менее 30 мин в день (расстояние менее 3 км)
Гипергликемия натощак	Концентрация глюкозы натощак в плазме капиллярной крови составляет 5,6–6,9 ммоль/л (большее увеличение свидетельствует о сахарном диабете)
Нарушенная толерантность к глюкозе	Глюкоза натощак $\leq 7,0$ ммоль/л, через два часа после приема 75 г глюкозы ее уровень в крови $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л
Гиперхолестеринемия	Концентрация общего холестерина натощак в плазме крови составляет 5,0 ммоль/л и более
Повышенный уровень холестерина ЛПНП	Концентрация холестерина ЛПНП натощак в плазме крови $\geq 3,0$ ммоль/л
Пониженный уровень холестерина ЛПВП	Концентрация холестерина ЛПВП натощак в плазме крови у мужчин $< 1,0$ ммоль/л, у женщин $< 1,2$ ммоль/л
Гипертриглицеридемия	Концентрация триглицеридов натощак в плазме крови $> 1,7$ ммоль/л
Абдоминальное ожирение	Окружность талии у женщин превышает 88 см, а у мужчин — 102 см
Тревожные и депрессивные расстройства	Число баллов по госпитальной шкале тревоги или депрессии 11 и более

Индикаторы риска	Критерии и ссылки на них
<b>2. Признаки поражения органов-мишеней, выявляемые доклиническими (инструментальными) методами, метаболический синдром и сахарный диабет</b>	
Гипертрофия левого желудочка	ЭКГ: наличие критерия Соколова–Лайона (более 38 мм). ЭхоКГ: индекс массы миокарда у мужчин $\geq 125$ г/м <sup>2</sup> , у женщин — 110 г/м <sup>2</sup>
Утолщение стенки или атероматоз сонных артерий	При ультразвуковом исследовании толщина комплекса интима-медиа в сонных артериях $> 0,9$ мм или выявляются бляшки-атеромы
Начальная гиперкреатининемия	Концентрация креатинина в крови у мужчин в пределах 115—133 мкмоль/л, у женщин 104—124 мкмоль/л
Микроальбуминурия	Экскреция 30—300 мг альбумина за сутки, соотношение концентрации альбумина и креатинина в моче у мужчин $> 2,5$ мг/ммоль, у женщин $> 3,5$ мг/ммоль
Снижение скорости клубочковой фильтрации	Снижение скорости клубочковой фильтрации ( $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> поверхности тела) или снижение клиренса креатинина, вычисленного по формуле Кокрофта $< 60$ мл/мин.
Снижение соотношения артериального давления, измеренного на лодыжке и плече	Соотношение артериального давления, измеренного на лодыжке и плече $< 0,9$
Метаболический синдром	<i>Основной критерий</i> — абдоминальное ожирение. <i>Дополнительные критерии:</i> АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., концентрации ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин или 1,2 ммоль/л у женщин, ТГ $> 1,7$ ммоль/л, глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (через 2 часа после приема 75 г глюкозы ее концентрация в крови $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л). <i>Сочетание основного и двух дополнительных критериев указывает на наличие метаболического синдрома</i>
Сахарный диабет	Концентрация глюкозы в плазме натощак многократно $> 7,0$ ммоль/л; а после нагрузки $> 11,0$ ммоль/л
<b>3. Клинически явные заболевания, связанные с факторами риска и, в свою очередь, вызывающие опасность более тяжелых осложнений</b>	
<b>Со стороны мозга:</b>	
Транзиторная ишемическая атака [шифр по МКБ-10: G45]	Критерии диагностики представлены в книге: <i>Клинические рекомендации. Неврология нейрохирургия / Ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки // Под ред. Е.И.Гусева и др. — Всероссийское общество неврологов. М: ГЭОТАР-Медиа, 2007</i>
Ишемический инсульт [шифр по МКБ-10: I63]	
Кровоизлияние в мозг [шифр по МКБ-10: I61]	

<b>Со стороны сердца:</b>	<p>Стенокардия напряжения [шифр по МКБ-10: I20]</p> <p>Перенесенный инфаркт миокарда [шифр по МКБ-10: I21]</p> <p>Реваскуляризация сердца</p> <p>Хроническая сердечная недостаточность [шифр по МКБ-10: I50]</p>	<p>На сайтах Всероссийского научного общества кардиологов (<a href="http://www.cardiosite.ru">http://www.cardiosite.ru</a>), Общества специалистов по сердечной недостаточности (<a href="http://ossm.ru">http://ossm.ru</a>) Российского центра атеросклероза (<a href="http://athero.ru">http://athero.ru</a>) представлены рекомендации по названным проблемам российских, европейских и американских экспертных организаций (включая критерии диагностики).</p>
<b>Со стороны почек:</b>	Хроническая почечная недостаточность [шифр по МКБ-10: N18]	Концентрации креатинина в сыворотке крови у мужчин $\geq 133$ , у женщин $\geq 124$ мкмоль/л
<b>Со стороны периферических артерий:</b>	Артериальная недостаточность нижних конечностей [шифр по МКБ-10: I70.2]	Соотношения артериального давления, измеренного на лодыжке и плече, $<0,8$ в покое, перемежающаяся хромота и более тяжелые ишемические расстройства
<b>4. Опасные обострения болезней сердца, сосудов и почек</b>		
<b>Поражения сердца:</b>	<p>Прогрессирующая стенокардия [шифр по МКБ-10: I20.0]</p> <p>Острый коронарный синдром. Текущий инфаркт миокарда [шифр по МКБ-10: I21]</p> <p>Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность [шифр по МКБ-10: I50.0]</p> <p>Острая сердечная недостаточность [шифр по МКБ-10: I50.1]</p> <p>Приступ желудочковой тахикардии [шифр по МКБ-10: I47.2]</p> <p>Приступ наджелудочковой тахикардии при наличии ИБС [шифр по МКБ-10: I47.1]</p> <p>Обморок при органическом заболевании сердца и сосудов [шифр по МКБ-10: R55]</p>	<p>На сайтах Всероссийского научного общества кардиологов (<a href="http://www.cardiosite.ru">http://www.cardiosite.ru</a>), Российского Общества специалистов по сердечной недостаточности (<a href="http://ossm.ru">http://ossm.ru</a>) Российского центра атеросклероза (<a href="http://athero.ru">http://athero.ru</a>), а также мощного международного информационного интернет-ресурса in Circulation (<a href="http://incirculation.net">http://incirculation.net</a>) можно найти официальные рекомендации по названным проблемам российских, европейских и американских экспертных организаций, включая критерии диагностики этих неотложных состояний</p>

Индикаторы риска	Критерии и ссылки на них
<p><b>Сосудистые поражения мозга:</b></p> <p>Транзиторная ишемическая мозговая атака  [шифр по МКБ-10: G45]  Ишемический инсульт  [шифр по МКБ-10: I63]  Геморрагический инсульт  [шифр по МКБ-10: I61]</p> <p><b>Поражения почек:</b></p> <p>Острая почечная недостаточность  [шифр по МКБ-10: N17]</p> <p><b>Другие сосудистые осложнения:</b></p> <p>Гипертонический криз с острым поражением сердца, мозга или почек  [шифр по МКБ-10: I67.4]  Расслаивающаяся аневризма или окклюзия аорты и ее ветвей  [шифр по МКБ-10: I71]  Острый флебит глубоких вен нижних конечностей и малого таза  [шифр по МКБ-10: I80.1, I80.2, I80.8]  Тромбоэмболия легочной артерии  [шифр по МКБ-10: I26]  Окклюзии периферических сосудов  [шифр по МКБ-10: I74]</p>	

**Методология стратификации и значения риска у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.** Стратификации риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений с помощью карт (таблиц) стратификации находит все большее распространение начиная с 1999 года, когда этот метод, учитывающий большинство важнейших факторов риска, влияющих на прогноз возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, был предложен экспертами Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по изучению артериальной гипертензии.

В нашей стране рассматриваемый метод впервые был широко представлен в 2001 году в Российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии и уточнялся в новых пересмотрах этих рекомендаций. Сегодня применение метода стратификации знакомо большинству врачей — терапевтов и кардиологов в нашей стране, более того, он легко осваивается ими на интуитивном уровне.

Однако существуют и проблемы. Во-первых, многие практические врачи плохо, неточно информированы о специфике факторов риска. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты российского многоцентрового исследования РЕЛИФ — регулярное лечение и профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России (2007—2008 гг.). Поэтому и ФР, и другие критерии стратификации детально представлены в настоящих методических рекомендациях в соответствии с наиболее современной их трактовкой, принятой Европейским обществом кардиологов (2007) (<http://incirculation.net>) и Всероссийским научным обществом кардиологов (Диагностика и лечение артериальной гипертензии, 3-й пересмотр, 2008) (<http://www.cardiosite.ru>).

Во-вторых, необходимо пояснить, что рассматриваемым методом на основании стратификации выясняется абсолютный совокупный риск несмертельных и смертельных сердечно-сосудистых осложнений на протяжении ближайших 10 лет, то есть в отдаленном периоде он в зависимости от группы риска составляет от <15% до >30% (рис. 7.4).

Наконец, следует подчеркнуть, что приведенные оценки риска относятся к периоду спокойного течения или ремиссии заболевания, но в периоды развития острых тяжелых обострений (см. рис. 7.4), которые могут продолжаться часы или дни прогноз внезапно ухудшается, а абсолютный и относительный риск резко возрастает.

**От стратификации рисков к стратегии управления рисками.** Основное практическое значение оценки и стратификации риска развития осложнений заключается в том, что эта система создает фундаментальную основу для выработки стратегии и тактики управления рисками. Речь идет об активном влиянии на ситуацию со здоровьем отдельных людей, однотипных групп пациентов и даже популяции в целом.

Наиболее универсальное и стратегическое значение имеет коррекция образа жизни пациента или групп пациентов в связи с профилем и уровнем риска для предотвращения заболеваний и их осложнений (нелекарственная первичная профилактика).

Здоровый образ жизни важен при любом уровне совокупного риска, хотя только его бывает достаточно для профилактики лишь при низком, иногда среднем, уровне риска.



Индикаторы риска		Артериальное давление (мм рт. ст.)				
		Нормальное:	Высокое нормальное:	Артериальная гипертензия 1 степени:	Артериальная гипертензия 2 степени:	Артериальная гипертензия 3 степени:
		АДс 120-129 и АДд 80-84	АДс 130-139 и АДд 85-89	АДс 140-129 и АДд 90-99	АДс 160-179 и АДд 100-109	АДс $\geq$ 180 и АДд $\geq$ 110
Специфический фактор риска	Участие в ликвидации аварии на ЧАЭС	Здоровый образ жизни		Здоровый образ жизни, возможно и фармакотерапия		
Специфические и неспецифические факторы риска	1-2 дополнительных факторов риска	Здоровый образ жизни	Здоровый образ жизни, возможно и фармакотерапия	Здоровый образ жизни и фармакотерапия		
Множество ФР, поражения мишеней и их эквиваленты	3 и > ФР или ПОМ МС, СД	Здоровый образ жизни, возможно и фармакотерапия		Здоровый образ жизни и безотлагательная фармакотерапия		
Хроническая болезнь сердца, сосудов или почек						
Опасное обострение болезни сердца, сосудов, почек		Экстренная госпитализация. Немедленная терапия. В ряде случаев применение специальных методов активного лечения				

Рис. 7.4. Объем и характер мер помощи в зависимости от риска осложнений

В ряде случаев при отсутствии болезни, но высоком или даже среднем уровне риска необходима первичная медикаментозная профилактика, если ей поддаются имеющиеся ФР (например, высокое нормальное давление) или лечение поражения органа-мишени (например, для устранения гипертрофии левого желудочка).

Вторичная профилактика — это предотвращение новых осложнений, если таковые уже развились. Имеют значение сроки начала лечения. При очень высоком риске применение лекарств для лечения и профилактики всегда должно быть незамедлительным.

Наконец, особая, экстренная тактика требуется при опасных обострениях сердечно-сосудистых болезней. Как правило, больные должны быть госпитализированы в отделения интенсивной терапии в связи с реальной опасностью внезапной, потенциально обратимой смерти и потребностью в активной терапии. Многие ее разновидности, например тромболитическая или ангиопластика, эффективны лишь в этот ранний период времени.

### Литература и адреса интернет-ресурсов

*Иванов В.К., Цыб Ф.Ф., Иванов С.И.* / Ликвидаторы чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий. — М.: Галанис, 1999. — 312 с.

*Оганов Р.Г.* / Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний как основа профилактики. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний // Болезни сердца. Руководство для врачей. — М.: Литтерра, 2006. — С. 22–72.

Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. профессора А.М. Никифорова. — М.: Бином, 2002. — 304 с.

*Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* / Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины // М.: Медиа Сфера. — 1998. — 345 с.

Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Ромасенко Л.В., Деев А.Д. / Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2007. — Т. 3. С. 28–37.

Всероссийское научное общество кардиологов — <http://www.cardiosite.ru>.

Российское общество специалистов по сердечной недостаточности — <http://ossn.ru>.

Российский центр атеросклероза — <http://athero.ru>.

Всемирная организация здравоохранения — <http://www.who.int>.

Международный интернет-ресурс кардиологической информации inCirculation, обеспечивает, в частности, доступ к руководствам и другим официальным документам для врачей, изданным всемирными, европейскими и североамериканскими экспертными сообществами — <http://incirculation.net>.

#### **7.4. НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

За последние годы сохраняется тенденция к росту заболеваемости раком желудка-кишечного тракта. Особую тревогу вызывает высокая доля запущенных (III–IV) стадий рака желудка-кишечного тракта, достигающая 71%, что приводит к гибели 40% пациентов в течение 1-го года с момента выявления рака (Давыдов М.И. и др., 2003). Смертность от рака ободочной кишки в России с 2003 по 2008 г. увеличилась на 5,2% у мужчин и на 8,1% у женщин. Указанные факты вынуждают хирургов, терапевтов, гастроэнтерологов, эндоскопистов, морфологов, генетиков акцентировать свое внимание на предраковой патологии слизистой оболочки желудка-кишечного тракта (Васильев В.А., 1997; Коган Е.А., 2002). К настоящему времени при рассмотрении предраковой патологии слизистой оболочки желудка-кишечного тракта различают предраковые изменения; под которыми понимают морфологический субстрат — атрофию, метаплазию и дисплазию, предшествующие формированию опухоли, и предраковые состояния или предраковые заболевания, к которым относят пищевод Барретта, атрофический гастрит, оперированный желудок, полипы и полипоз желудка и толстой кишки, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулез, инфекционные колиты.

По данным литературы (Давыдов М.И. и др., 2003; Uedo N. et al., 2006; Singh R. et al., 2008), в 68,8% случаев бессимптомного течения и 91,7% у пациентов с минимальными симптомами единственным методом обнаружения раннего рака явилась эндоскопическая диагностика с применением новых технологий: увеличивающей и узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения.

Многokратно повышая информативность осмотра, увеличительная и узкоспектральная эндоскопия с высокой разрешающей способностью позволяют детально исследовать любые минимальные изменения слизистой оболочки пищеварительного тракта. Высокая специфичность и чувствительность в диагностике структурных изменений тканей при ранних формах рака и предраковых состояниях и изменениях эпителия толстой кишки позволяют считать эти методики приближающимися к «прижизненной микроскопии» (Kiesslich R., 2005; Anagnostopoulos G.K. et al., 2007; Fukuzawa M. et al., 2010).

Технология оптического улучшения — узкоспектральная эндоскопия (Narrow Band Imaging) — позволяет значительно лучше визуализировать сосуды. NBI использует оптическое явление, при котором глубина проникновения света в ткани зависит от длины волны: чем короче длина волны, тем более поверхностное проникновение. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в основном построен из сосудов и слизистой оболочки, освещение их светом определенной длины волны, которая поглощается в значительной степени гемоглобином и проникает лишь в поверхностные слои органа, позволяет увеличить контраст между слизистой и сосудами ее. Длина волны 415 нм, позволяет увидеть капилляры в коричневом цвете, а 540 нм вены подслизистого слоя — в голубом (Yoshida T. et al., 2004; Kara M.A. et al., 2005).

Система визуализации с увеличивающей оптикой (magnifying endoscopy — ME) открыла новые возможности в оценке деталей структуры поверхности слизистой оболочки (pit pattern). При объединении методик эндоскопии с высокой разрешающей способностью и NBI с использованием увеличения ME (narrow-band imaging system with magnifying endoscopy (NBI—ME) на основании изучения корреляции типа pit pattern и гистологического подтверждения выделены закономерности строения структуры слизистой оболочки и микроваскулярной сети различных отделов ЖКТ и предложен ряд новых классификаций (Viana R.L., 1999; Kudo S., 2001; Endo T., 2002; Yagi K., 2002; Yao K., 2002; Dinis-Ribeiro M., 2003; Uedo N., 2006), на основании которых возможно предположить характер патологических изменений слизистой оболочки ЖКТ до получения результатов гистологического исследования, определить границы поражения, выполнить прицельную или расширенную биопсию (Ono H. 2001., Yagi K. 2002; Konishi K et al., 2003., Yoshida T., 2004).

Новые методы эндоскопии расширили диапазон диагностических критериев патологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и как следствие определили тактику лечения. Так, по данным некоторых авторов, эндоскопическая резекция раннего рака желудка, т. е. ограниченного слизистым и подслизистым слоем, имеет благоприятный прогноз — пятилетняя выживаемость более 95% (Fearon E.R., 1990; Johnson C.D., 2000; Sakaki N., 2002).

Для оценки возможностей современной узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения по выявлению предраковых изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта проведен анализ результатов скрининговых обследований пищевода и желудка (эзофагогастроскопии) 183 ликвидаторов последствий аварии ЧАЭС (мужчин — 179, женщин — 4; средний возраст  $60 \pm 2$  года), находящихся на лечении во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 2008 по 2010 г.

Группу сравнения составили пациенты, находившиеся на лечении во ВЦЭРМ МЧС России в период с 2007 по 2008 г., предшествовавший внедрению узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения (NBI—ME), которым проводилась стандартное диагностическое исследование фиброволоконными эндоскопами.

В исследовании толстой кишки проанализированы результаты 1246 осмотров обычной колоноскопии и 1760 осмотров с использованием новых технологий.

При анализе полученных результатов нами учитывались: гистологический анализ слизистой оболочки желудка (СОЖ) в соответствии с классификациями вариантов нормы и ее патогистологических изменений с учетом данных модифицирован-

ной Сиднейской классификации хронического гастрита (1996), направленных на унификацию морфологических заключений о степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки, кишечной метаплазии.

Всем ликвидаторам последствий ЧАЭС проводилась видеогастродуоденоскопия и видеокOLONоскопия на видеоинформационной системе EVIS Exera II серии 180 в белом свете и в режиме NBI с 70-кратным увеличением с прицельной многозональной биопсией слизистой оболочки желудка, пищевода двенадцатиперстной кишки. В группах сравнения эндоскопическое исследование в белом свете выполнялось фиброволоконными эндоскопами по общепринятой методике, в процессе которой оценивалось состояние слизистой оболочки, степень выраженности воспаления, наличие атрофических изменений слизистой оболочки.

Для осмотра в узкоспектральном свете с увеличением мы выбрали следующий алгоритм: Осмотр в обычном свете → Осмотр в режиме NBI → Осмотр в белом свете с увеличением → Осмотр в режиме NBI с увеличением.

При видеозендоскопии в режиме NBI-ME использовался визуально-аналоговый метод при описании микроструктур эпителиальных желез по классификации Dinis-Ribeiro M.J. (2002) и микрососудистой сети по Yagi K. (2007) — при осмотре желудка (все исследования проводились с использованием прозрачного колпачка); классификации Endo T. и соавт. (2001) — при осмотре пищевода и классификации Kudo S. и соавт. (1994) — при осмотре толстой кишки.

Проводилось цифровая видеозапись эндоскопического изображения каждого исследования.

В группе контроля в 122 случаях для определения очагов кишечной метаплазии и неоплазии в абдоминальном отделе пищевода или слизистой желудка использовали хромоскопию с метиленовым синим 0,5%.

Забор материала для гистологического исследования осуществлялся эндоскопическими биопсионными щипцами.

Биоптаты, полученные в процессе эндоскопического исследования, фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 часов, затем проводили через серию изопропиловых спиртов и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим, ставили ШИК-реакцию, что позволило выполнить обзорно-диагностическую оценку препаратов и выявить кишечную метаплазию в эпителии желудка и пищевода. Гистологический анализ СОЖ осуществлялся в соответствии с классификациями вариантов нормы и ее патогистологических характеристик с учетом данных модифицированной Сиднейской классификации хронического гастрита (1996 г.), направленных на унификацию морфологических заключений о степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазии, и воспалительной инфильтрации стромы (по количеству нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, лимфоцитов, плазматических клеток). Выраженность воспаления СОЖ оценивали по степени нейтрофильной инфильтрации: слабая степень — наличие единичных лейкоцитов в СОЖ; умеренная — распространение умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрации на поверхностный и ямочный эпителий; выраженная — диффузная и перигландулярная лейкоцитарная инфильтрация с развитием в слизистой «внутриямочных абсцессов». При морфологической диагностике на

наличие *Helicobacter pylori* (HP) в слизистой оболочке тела и антрального отделов желудка использовали гистологические препараты после окраски по Романовскому–Гимзе. Для полноценной диагностики проводили исследование нескольких биоптатов слизистой оболочки желудка (как минимум 2 биоптата из слизистой оболочки тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела). Эндоскопическую оценку эрозивно-язвенной формы рефлюкс — эзофагита производили по классификации Los Angeles (1998). Эндоскопическую оценку выраженности пищевода Барретта производили в соответствии с Пражскими критериями эндоскопической диагностики ПБ (2004). Выделяли следующие сегменты пищевода Барретта: длинный сегмент (расстояние между пищеводно-желудочным переходом и Z-линией более 3 см); короткий сегмент (расстояние между пищеводно-желудочным переходом и Z-линией более 0,5 см, но менее 3 см); ультракороткий сегмент (расстояние между пищеводно-желудочным переходом и Z-линией менее 0,5 см, или имеются островки эктопии желудочной метаплазии). В эту же группу были включены пациенты с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, у которых при осмотре в режиме NBI–ME выявлялись островки эктопии желудочной метаплазии, с гистологическим подтверждением специализированной кишечной метаплазии.

#### **7.4.1. Возможности узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения в диагностике пищевода Барретта**

Наиболее часто обсуждаемым предраковым состоянием при заболеваниях пищевода в современной литературе является пищевод Барретта (ПБ). Пищевод Барретта — это приобретенное состояние представляет собой осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, проявляющееся замещением в пределах слизистой оболочки пищевода плоскоклеточного эпителия цилиндрическим в виде специализированной кишечной метаплазии (СКМ). Распространенность заболевания по разным источникам литературы составляет от 0,4 до 40% (Мельченко Д.С. и др., 2006; Лукина А.С., 2008; Bisschops R. et al., 2009), а частота развития аденокарциномы у больных с ПБ выше в 30–125 раз (Kara M.A. et al., 2006; Lim CH et al., 2007; Белова Г.В. и др., 2008; Wani S. et al., 2009; Choi I.S., 2010), чем в популяции. Таким образом, судя по таким колебаниям оценки выявления ПБ и частоты малигнизации, до сих пор сохраняются проблемы точности и объективности эндоскопического исследования и морфологического анализа (Kara M.A. et al., 2005; Sharma et al., 2006; Кувшинов Ю.П. и др., 2008; Лукина А.С., 2008; Singh R et al., 2008).

В своей работе мы использовали последние рекомендации ВОЗ (WHO Classification Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System, 2000 г.), по которым ПБ диагностируется при морфологическом исследовании, в случае выявления фокусов очаговой или диффузной кишечной метаплазии в дистальном отделе пищевода (Endo T. et al., 2002; Wang K.K. et al., 2008).

Эндоскопическими признаками пищевода Барретта по данным визуального осмотра при обычной эндоскопии считали:

- 1) при наличии гиперемии слизистой оболочки терминального отдела пищевода различной протяженности, в проксимальном направлении на 2–4 см от розетки кардии в виде сплошного циркулярно расположенного участка слизистой оболочки или в виде красноватых «язычков» различной протяженности;

2) при наличии язвы пищевода, окруженной венчиком красноватой или розовой слизистой оболочки, ширина которой может быть различной на фоне бледной с глянцевиной поверхностью слизистой оболочки пищевода;

3) изменение состояния эпителия, «бархатистость» и рыхлость слизистой оболочки.

Эндоскопическими признаками пищевода Барретта по данным хромоэндоскопии с метиленовым синим 0,5% считали наличие очагов стойкого окрашивания слизистой оболочки. Хромоскопия выполнялась во всех случаях при вторичных эндоскопических осмотрах, пациентам с подозрением на пищевод Барретта, ранее обследованным в нашем центре или направленным из других учреждений.

Эндоскопическими признаками пищевода Барретта по данным осмотра в режиме NBI с 70-кратным увеличением (NBI-ME) считали наличие очагов ворсинчатых и остроконечных структур в дистальной части пищевода согласно классификации, предложенной в 2001 г. Endo T. и соавторами. При использовании увеличения в 70 раз дифференцировали 5 типов ямочных структур: круглые точки или овальные ямки — характерные для желудочной метаплазии, отдельно выделена длинная овальная ямочная структура, которая имеет промежуточный фенотип между желудочным и кишечным. А также наличие ворсинчатого или остроконечного рельефа соответствующее СКМ (табл. 7.4).

Таблица 7.4

**Частота выявления пищевода Барретта при различных способах эндоскопического осмотра**

Вариант осмотра	Количество осмотров		Эндоскопическое заключение (ПБ)		Гистологическое заключение (ПБ)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Осмотр в режиме NBI-ME	113	100	64	56,6*	58	51,3
Обычный осмотр	1252	100	21	1,7	10	0,7
Хромоскопия с метиленовым синим	81	100	51	62,9	37	45,7

*Примечание.*  $P < 0,005$  в группе сравнения.

Распространенность пищевода Барретта при скрининговом осмотре в режиме NBI-ME составила 51,3%, в то время как при рутинном осмотре фиброволоконными эндоскопами составила всего лишь 0,7% от всей группы осмотренных пациентов. Необходимо отметить низкую частоту совпадения эндоскопического заключения с гистологическим заключением в группе с общепринятым методом эндоскопического исследования, которая составила всего 47,6% (рис. 7.5). Достаточно высокая частота совпадения эндоскопического заключения с гистологическим выявлена в группе с хромоскопией метиленовым синим — 72,5%. Необходимо отметить, что в данную группу были включены пациенты для дифференциальной диагностики наличия ПБ с предварительно проведенным рутинным эндоскопическим исследованием. В группе пациентов, у которых исследование проведено в режиме NBI-ME, совпадение диагнозов при эндоскопическом и гистологическом исследовании составило более 90% (см. рис 7.5).



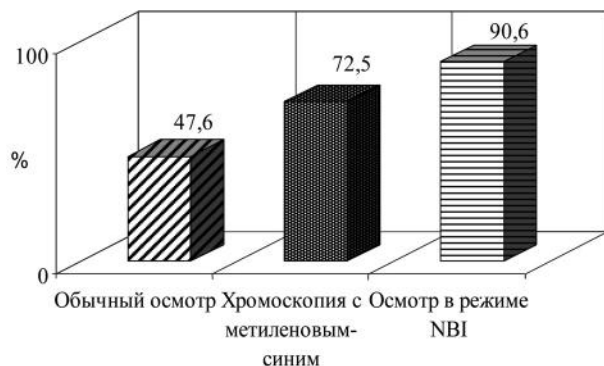


Рис. 7.5. Частота совпадения заключений по результатам эндоскопического и гистологического исследований

Таким образом, специализированная кишечная метаплазия в пищеводе Барретта была правильно диагностирована при осмотре в режиме NBI-ME в 1,9 раза точнее по сравнению с обычным осмотром и в 1,2 раза точнее по сравнению с хромоскопией. Хромоскопия в сравнении с осмотром в режиме NBI-ME обладает сходной информативной ценностью. Различия между указанными группами статистически недостоверны. Поэтому оба метода позволяют более объективно оценивать характер изменений слизистой оболочки пищевода следовательно, достоверно чаще выявлять пищевод Барретта. Достоинством хромоскопии следует признать относительную простоту, низкую стоимость. Существенными ограничениями считаются: необходимость орошения предварительно подготовленной слизистой оболочки красителями, увеличение времени исследования; невозможность переключения режимов осмотра при обычном освещении и в узкоспектральном освещении в произвольном порядке и, наконец, при хромоскопии невозможно оценить микроархитектонику капиллярной сети и собирающих венул, имеющих большое значение при иерархической оценке изменений слизистой оболочки для выявления предраковых изменений. В то же время при отсутствии соответствующей аппаратуры хромоскопию, целесообразно применять в группах риска по развитию пищевода Барретта для его своевременной диагностики.

Расхождения между эндоскопическими и морфологическими диагнозами в большинстве случаев наблюдались при эрозивных рефлюкс-эзофагитах различной степени тяжести. При обычном эндоскопическом осмотре изменения слизистой оболочки в дистальной части пищевода иногда проявлялись только катаральными изменениями слизистой оболочки и при наличии остальных эндоскопических критериев ставился диагноз ПБ, тогда как гистологическое заключение соответствовало выраженному воспалению с эрозией. И наоборот, при эрозивных рефлюкс-эзофагитах, как правило, степени «В» по классификации Los Angeles (1998 г.), эндоскопический диагноз соответствовал эрозивному эзофагиту, а при гистологическом анализе были обнаружены очаги кишечной метаплазии на фоне выраженного воспаления.

Несоответствие между эндоскопическими и морфологическими критериями оценки воспаления и наличия микроструктурных изменений слизистой оболочки



значительно уменьшилось при осмотрах в монохроматическом свете с использованием увеличения.

В нашем исследовании в очагах пищевода Барретта наблюдалась преимущественно тонкокишечная метаплазия (94,3%) и гораздо реже встречалась толстокишечная метаплазия (5,7%).

Во всех случаях совпадения диагноза ПБ преобладала эндоскопическая картина рефлюкс-эзофагита (77%), который гистологически сопровождался умеренно выраженным воспалением в половине исследований.

При обычном осмотре ПБ, как правило, выявлялся при длинном сегменте (73,3%), которому в 88,2% сопутствовал пролапс слизистой оболочки желудка в просвет пищевода и хорошо визуализируемые протрузии участков специализированной кишечной метаплазии более 3 см. Применение хромокопии при эндоскопическом осмотре увеличило частоту выявления ПБ при коротком и ультракоротком сегменте по сравнению с обычным осмотром (48,3 и 37,6% соответственно) (рис. 7.6).

Протяженность метаплазированного эпителия в большинстве эндоскопических исследований при осмотре в режиме NBI-ME соответствовала ультракороткому сегменту с нерегулярной Z-линией и с протрузиями до 0,5 см.

При коротком сегменте ПБ pit pattern также смешанного характера, но в архитектонике чаще встречалась фундальная желудочная метаплазия.

Структура рельефа при ультракоротком сегменте наблюдалась, как правило, смешанного типа, в виде овальных округлых и прямых ямок (желудочная метаплазия), удлинённых ямок (промежуточный фенотип), с очагами ворсинчатых и островочных структур (кишечная метаплазия).

В мелких до 0,2 см островках метаплазированного эпителия чаще всего определялась кардиальная желудочная метаплазия (рис. 7.7, см. цветную вкладку).

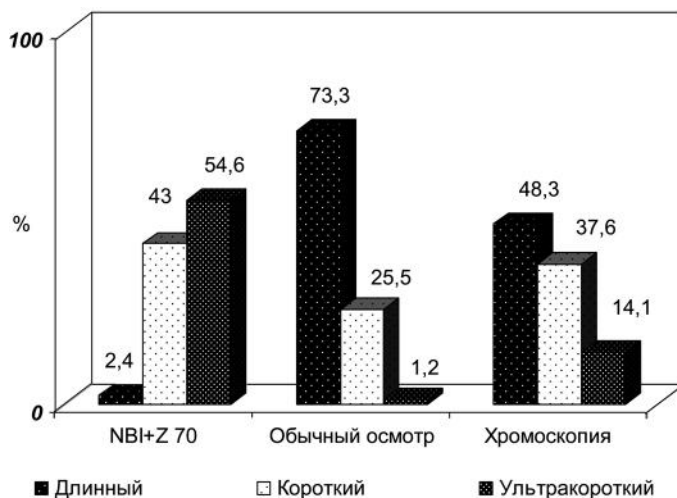


Рис. 7.6. Частота выявления пищевода Барретта при различных способах эндоскопического осмотра в зависимости от протяженности сегмента специализированной кишечной метаплазии пищевода

Кишечная метаплазия располагалась преимущественно под Z-линией или в протрузии.

В двух случаях у пациентов с ультракоротким ПБ при гистологическом анализе выявлена толстокишечная метаплазия. Структура ямок при осмотре практически не отличалась от полной метаплазии. Оба пациента имели единичные эпителизированные мелкие линейные эрозии дистального отдела пищевода.

В одном из двух случаев длинного сегмента ПБ мы определили язву нижней трети пищевода, в краях которой при гистологическом исследовании обнаружена кишечная метаплазия II типа с тяжелой дисплазией. При эндоскопическом осмотре архитектура ямок соответствовала ворсинчатому типу, но отмечались очаги бесструктурного рельефа. В области Z-линии отмечались протрузии до 2 см, но структура ямок соответствовала желудочной метаплазии, чуть ниже Z-линии преобладала фундальная желудочная метаплазия (рис. 7.8, см. цветную вкладку).

Высокая информативность осмотра позволила уменьшить количество прицельных биопсий, в большинстве случаев в режиме осмотра NBI-ME понадобилась 1 прицельная биопсия.

Таким образом, исследование в узкоспектральном свете с увеличением позволяет детально осмотреть область пищеводно-желудочного перехода, вследствие чего достоверно возросла частота выявления пищевода Барретта, особенно с ультракоротким сегментом, в сравнении как с обычным осмотром, так и с хромоскопией. На основе оценки регулярности и типа архитектуры ямок слизистой оболочки пищевода можно предположить тип метаплазированного эпителия и выполнить прицельную биопсию, при этом совпадение эндоскопического и гистологического диагнозов достигает 90%. Полученные данные свидетельствуют о необходимости применения осмотра в режиме NBI-ME во всех сомнительных случаях, особенно при коротком и ультракоротком сегменте пищевода Барретта.

Примененный алгоритм эндоскопического исследования может быть использован в качестве скринингового при обследовании пациентов из группы риска развития пищевода Барретта. Результаты анализа гистологического исследования биоптатов диктуют необходимость дальнейшего уточнения эндоскопических и морфологических критериев диагностики пищевода Барретта с ультракоротким сегментом, что позволит разработать рациональные подходы к раннему лечению данной патологии.

#### **7.4.2. Возможности узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения в диагностике предраковых изменений слизистой оболочки желудка**

В настоящее время все имеющиеся представления о раке желудка базируются на том, что это хронический многоступенчатый процесс, начинающийся с воспаления слизистой оболочки желудка, причиной которого в подавляющем проценте случаев является НР-инфекция. Установлена последовательность: воспаление → атрофия → метаплазия → прогрессирующая дисплазия и рак *in situ*, завершающийся инвазивным раком (Correa P., 1995; Аруин Л.И., 1997; Сиппонен П., 1999; Хомерики Г., 2001; Черноусов А.Ф. и др., 2002; Маев И.В. и др., 2007). По данным некоторых авторов (Sakaki N., 2002; Циммерман А.С., 2004), процесс развивается в течение

20–30 лет, что предоставляет достаточно времени для заблаговременного выявления и принятия адекватных мер. Тем не менее в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований рак желудка занимает второе место в мире (Viana R.L., 1999). По уровню смертности от рака желудка Россия в ранжированном ряду 45 стран занимает 2-е место у мужчин и 3-е место у женщин (Щепотин И.Б. и др., 2000). Тяжесть и исход клинического течения зависит от стадии заболевания. При инвазии опухоли в слизистую частота метастазов в регионарные лимфоузлы не превышает 2–3%, а при инвазии в подслизистый слой достигает 15–18%. Доля раннего рака желудка в Европе, США и других странах — от 10% до 20%, в Японии 50% от всех выявленных случаев (Johnson C.D., 2000).

Предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка считаются атрофия, метаплазия и дисплазия. Предраковыми состояниями или заболеваниями считаются атрофический гастрит, полипоз желудка, язвенная болезнь желудка, резецированный желудок. Риск появления рака желудка повышается параллельно тяжести атрофического гастрита. Наличие кишечной метаплазии увеличивает вероятность развития рака желудка в 10 раз (Черноусов А.Ф., 2002). Тяжелая дисплазия эпителия трансформируется в рак *in situ* в сроки от трех месяцев. До последнего времени основным методом диагностики заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта являлось эндоскопическое исследование с прицельной биопсией слизистой оболочки. В данном разделе произведена сравнительная оценка возможности узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения в диагностике предраковых изменений слизистой оболочки желудка, таких как атрофия и метаплазия СОЖ, в сравнении со стандартным осмотром фиброволоконным эндоскопом.

Эндоскопическими признаками атрофии по данным визуального осмотра при обычной эндоскопии считали:

- 1) наличие пестрой, мозаичной, бледной слизистой оболочки желудка;
- 2) сглаженность рельефа;
- 3) истончение слизистой, повышенная ранимость, гипотония, гипокинезия, усиление подслизистого сосудистого рисунка;
- 4) сглаженность складок: уменьшение количества, высоты и ширины складок.

Существенное влияние на оценку СОЖ оказывают такие субъективные факторы, как оснащенность эндоскопического кабинета, настройки аппаратуры, тенденциозность проведения осмотра, специфичность оценки эндоскописта.

Атрофию слизистой оболочки желудка в режиме NBI-ME оценивали по классификации микрососудистой сети (Yagi K. et al., 2002; Yao K. et al., 2002):

- 1) наличие красного капиллярного рисунка в центре желудочного валика;
- 2) неправильный и неупорядоченный рисунок собирательной венулы.

Атрофия СОЖ при осмотре с увеличением оценивали по смещению типа желудочных желез в проксимальном направлении. Согласно классификации Dinis-Ribeiro (2002 г.), выделяли следующие типы желудочных желез: характерные для тела желудка тип А — круглые маленькие ямки или пунктирные ямки и тип В — короткие линейные или тубулярные ямки; для антрального отдела тип С — крупные округлые ямки и тип D — крупные округлые ямки с прямой бороздой.

Сопоставление результатов обычного эндоскопического осмотра с морфологическими находками показывает, что реальная частота атрофии слизистой оболочки

Таблица 7.5

**Частота совпадения эндоскопического и гистологического заключений выявленной атрофии слизистой оболочки желудка при различных вариантах эндоскопического осмотра**

Вариант осмотра	Количество осмотров		Эндоскопическое заключение атрофии		Гистологическое заключение атрофии	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Осмотр в режиме NBI с увеличением	183	100	71	38,8	76	41,5
Обычный осмотр	203	100	49	24,1	78	38,4

желудка существенно выше (табл. 7.5). Совпадение гистологического исследования и эндоскопического заключения при атрофии слизистой оболочки желудка составило 62,8% при обычном осмотре. Следовательно, в диагностике атрофии СОЖ при обычном эндоскопическом осмотре преобладает ложно отрицательная диагностика. При сходной частоте встречаемости атрофии СОЖ, подтвержденной морфологическим исследованием (41,5%), частота установленной атрофии СОЖ при осмотре в режиме NBI-МЕ составила 38,8%. При этом совпадение гистологического исследования и эндоскопического заключения при атрофии слизистой оболочки желудка при осмотре в режиме NBI-МЕ составило 93,4%.

Статистический анализ показал, что частота совпадения эндоскопического и морфологического заключения при атрофии СОЖ достоверно выше при осмотре, проведенном в режиме NBI-МЕ ( $P < 0,05$ ).

Смещение типов желудочных желез при эндоскопии с использованием режима NBI-МЕ с увеличением визуализируется как полиморфизм строения желудочных желез: помимо нормального строения желез тип А и АВ появляются промежуточные структуры ВС и структуры, характерные для антрального отдела С и CD в теле желудка.

По локализации и распространенности атрофии согласно морфологическому заключению в 50% случаев отмечалась атрофия в антральном отделе, в 42,1% атрофия антрального отдела и тела желудка и только в 4% атрофия тела желудка.

В случаях несовпадения между эндоскопическими и гистологическими критериями был отмечен высокий процент ошибки при атрофии тела желудка с выраженным воспалением СОЖ: 44,8% при обычном осмотре и 21,4% при осмотре с использованием новых технологий.

По данным литературы (Sakaki N. 2002; Anagnostopoulos G.K. et al., 2007), эти несовпадения обусловлены изменением рельефа поверхности эпителия при воспалении.

Анализируя причины ошибок при ретроспективной оценке видеоэндоскопической картины сосудистого рисунка и архитектоники ямок, мы добавили ряд эндоскопических признаков, характерных для воспаления при атрофическом гастрите, согласно данным литературы (Sakaki N. 2002; Yagi K. et al., 2002; Uedo N. et al., 2007), расширенные ямки, белые ямки, отсутствие собирающих венул, нерегулярность истинных капилляров. При пересмотре в ряде случаев диагноз был изменен, доля

ошибок между визуальным осмотром и морфологическим диагнозом значительно сократилась и составила 8,1%

Ряд авторов эндоскопическими признаками кишечной метаплазии (КМ) по данным осмотра в обычном режиме рекомендуют считать множественные очаги, незначительно возвышающиеся над окружающей слизистой белесоватого цвета с тенденцией к слиянию (Dinis-Ribeiro M. et al., 2003) или участки белесоватой ворсинчатой слизистой оболочки.

Эндоскопическими признаками кишечной метаплазии по данным осмотра при хромоскопии 0,5% раствором метиленовой сини считали наличие очагов стойкого прокрашивания СОЖ.

Эндоскопическими признаками кишечной метаплазии по данным осмотра в режиме NBI с 80-кратным увеличением считали:

- 1) наличие очагов ворсинчатых и остроконечных структур;
- 2) наличие разнокалиберной микроваскулярной сети;
- 3) наличие светло-голубой линии по краю ямочного эпителия.

При гистологическом исследовании КМ выявлена у 187 пациентов в антральном отделе или в теле желудка (табл. 7.6).

Кишечная метаплазия определялась в виде мелких от 0,1 до 0,3 см единичных, разбросанных по СОЖ участках, которые в режиме осмотра NBI имели более темный синий цвет по сравнению с окружающей слизистой оболочкой, а при использовании оптического увеличения хорошо визуализировался тип тубулярных, извитых, расширенных ямок с нарушением регулярности капиллярной сети и незначительное возвышение над окружающей слизистой оболочки желудка (рис. 7.9, см. цветную вкладку).

При обычном осмотре частота выявления кишечной метаплазии не превышала 2% и в целом носила достаточно случайный характер и не коррелировала с морфологическими находками. Гистологическое исследование биопсионного материала СОЖ, взятого при обычном осмотре, выявило метаплазию достоверно в большем проценте случаев (28,6%). Совпадение эндоскопического и гистологического заключения составило всего лишь 6,9%. Хромоскопия с 0,5%-раствором метиленовой сини достоверно повысила частоту эндоскопического выявления метаплазии до 18,4%, при недостоверной тенденции более частого выявления метаплазии (33,3%) по данным

**Таблица 7.6** Частота совпадения эндоскопического и гистологического заключения о наличии кишечной метаплазии при различных вариантах эндоскопического осмотра

Вариант осмотра	Количество осмотров		Эндоскопическое заключение КМ		Гистологическое заключение КМ	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Осмотр в режиме NBI-ME	183	100	77	42,1*	91	49,7
Обычный осмотр	203	100	4	1,9* †	58	28,6†
Хромоскопия с метиленовым синим	114	100	21	18,4*	38	33,3

*Примечание.* \* †  $P < 0,05$  в группах сравнения.

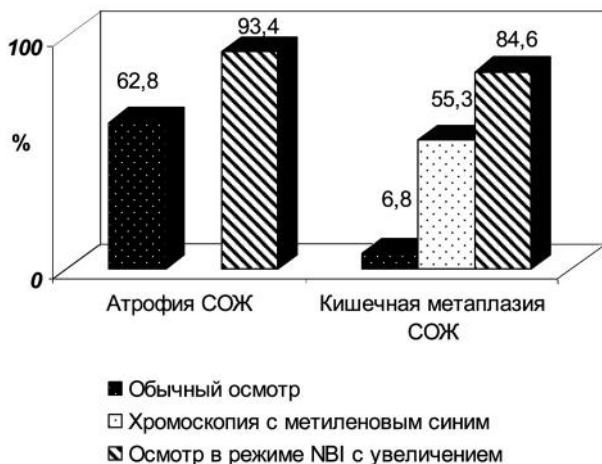


Рис. 7.10. Частота совпадения эндоскопического и гистологического заключений о наличии атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка при различных вариантах эндоскопического осмотра

морфологического исследования биоптатов СОЖ. Совпадение эндоскопического и гистологического заключения составило всего лишь 55,3%. Результаты анализа эндоскопического осмотра в режиме NBI-МЕ показывают существенный достоверный рост выявления метаплазии до величины 42,1% при недоверном превышении частоты выявления ее морфологическим методом (49,7%). При этом совпадение диагнозов при эндоскопическом и гистологическом исследовании с применением новой методики составило 84,6% (рис. 7.10).

При эндоскопическом осмотре в режиме NBI с увеличением в архитектонике чаще встречались участки ворсинчатых структур, соответствующие неполной метаплазии, в ряде случаев на фоне остроконечных ямок встречались очаги бесструктурного рельефа, верифицированные при гистологии как кишечная метаплазия II типа (рис. 7.11, см. цветную вкладку).

Расхождения между эндоскопическими и морфологическими диагнозами в большинстве случаев (94,3%) наблюдались при определении типа метаплазии. Все случаи несоответствия, так же как и при атрофии, были на фоне выраженного воспаления СОЖ.

В четырех случаях при гистологическом исследовании выявлена слабая дисплазия эпителия на фоне КМ II типа в антральном отделе, которая при первичном эндоскопическом осмотре и ретроспективном анализе не отличалась от КМ II.

КМ на фоне атрофии СОЖ встречалась в 55,7% случаев в антральном отделе случаев и в 78,9% в теле желудка.

Таким образом, результаты анализа свидетельствуют о недостаточных диагностических возможностях фиброволоконной эндоскопии для диагностики предраковых изменений СОЖ. Выявление кишечной метаплазии при обычном осмотре носит случайный характер, не коррелирующий с частотой морфологической диагностики.

Осмотр обычными эндоскопами характеризуется более низкой частотой диагностики атрофии СОЖ в сравнении с гистологической верификацией. Применение хромоскопии общепринятыми красителями приводит к увеличению выявляемости КМ до 18,4%, которая в 55,3% подтверждается при морфологическом исследовании. Существенное увеличение выявляемости и повышение достоверности исследования для диагностики атрофии и кишечной метаплазии СОЖ отмечено при использовании осмотра в режиме NBI–ME. Совпадение эндоскопических и морфологических заключений при диагностике атрофии составило 93,4%, а при диагностике кишечной метаплазии — 84,6%. Использование узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения позволяет оценить состояние капиллярных петель микрососудистой сети и тип структуры слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и провести сопоставимую с гистологическим исследованием диагностику *in vivo*. При характерной структуре можно выявить очаги метаплазии, распространенность метаплазии по отделам желудка, оценить характер воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и сократить число прицельных биопсий.

Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительной точности и достоверном выявлении указанных предраковых изменений СОЖ, что позволяет рекомендовать широко использовать осмотр в режиме NBI–ME для скринингового осмотра пациентов, особенно в группах риска, в том числе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

#### **7.4.3. Возможности узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения в диагностике полипов толстой кишки**

Во многих странах мира рак толстой кишки занимает по частоте одно из ведущих мест среди всех злокачественных новообразований. В России за последние 20 лет рак толстой кишки переместился с 6-го на 3-е место у женщин и 2-е у мужчин. Теория многоступенчатого канцерогенеза при раке толстой кишки по E.R. Fearon и B.A. Vogelstein (1990) доказывает, что образование карциномы толстой кишки обязательно проходит стадию аденоматозного полипа. По данным литературы, частота выявления полипов при аутопсиях в экономически развитых странах составляет в среднем около 30%. Раннее удаление полипа может препятствовать перерождению его в рак и является вторичной профилактикой развития рака. Полипы в подавляющем большинстве случаев не вызывают каких-либо симптомов (Konishi K. et al., 2003).

Продолжительность жизни больных раком толстой кишки напрямую связана со степенью распространенности опухолевого процесса. Несмотря на современный уровень организации и оснащенность медицинской помощи, ранняя диагностика рака толстой кишки остается на низком уровне. Наибольшее количество больных с вновь диагностированным колоректальным раком приходится на III–IV стадии заболевания.

При выявлении заболевания на ранних стадиях (I стадии) уровень пятилетней выживаемости достаточно высок и составляет 93,2%, однако по мере роста и метастазирования опухоли наблюдается резкое снижение данного показателя. Так, при диагностировании процесса на II стадии уровень пятилетней выживаемости снижается



до 72,2% и составляет всего 44,3% при вовлечении в патологический процесс регионарных лимфатических узлов (III стадия). При наличии отдаленных метастазов (IV стадия) показатель пятилетней выживаемости не превышает 8,1%.

Известно, что рак прямой кишки может развиваться из доброкачественной опухоли — полипа в течение долгого времени (8–10 лет). Дифференциальная диагностика сложна особенно при маленьких размерах образования. Использование новых методов в эндоскопии: увеличение до 150 раз, колоноскопия с использованием NBI или хромоскопия послужили улучшению такой диагностики (Kudo S. et al., 1994, 1997, 2001; Sano Y. et al., 2005; Fukuzaw M. et al., 2010). В 2001 г. S. Kudo и соавторы предложили методику эндоскопической диагностики возможного морфологического строения опухоли на основании рисунка ямок желез и выделили 5 типов картины ямок желез. Первый тип, характеризующийся круглыми, правильно расположенными ямками практически одинакового размера — является признаком неизменной слизистой оболочки. Второй тип (регулярно расположенные ямки больших размеров и «звездчатой» или «луковичной» формы) в 69, 4% случаев встречается при гиперпластических, а в 30, 5% аденоматозных полипах. Третий тип (S) — компактно расположенные маленькие округлые ямки в 86,3% это — аденомы, а 12,3% — карциномы. Третий тип (L) — большие, вытянутые ямки — аденомы в 92,7% и карциномы в 4,2%. Четвертый тип — ямки по типу ветвей или извилин — в 74,9% наблюдений это — аденомы (чаще туболо-ворсинчатые), а в остальных — карциномы. Пятый тип — с частичным или полным нарушением структуры ямок — карцинома в 93,3% случаев и аденома в 6,7%. В 2003 г. Konishi K. и соавторы определили точность такой эндоскопической диагностики при морфологическом исследовании, которая составила 92% случаев колоноскопии с увеличением и только 68% случаев при обычной колоноскопии.

Таким образом, по многочисленным литературным данным, колоноскопия является «золотым стандартом» определения ранних макроскопических изменений слизистой оболочки кишки с последующим гистологическим исследованием измененных участков и определением патологического процесса на микроскопическом уровне.

Мы проанализировали результаты скрининговых осмотров у 3006 пациентов: при обычной колоноскопии (1246 человек) и колоноскопии с использованием режима NBI с высокой четкостью изображения (1760 человек). За период, предшествующий внедрению эндоскопии высокого разрешения, в 2007–2008 гг. было выполнено 1246 колоноскопии. При этом было выявлено 219 полипов, различной гистологической структуры (табл. 7.7).

Чаще всего выявлялись аденомы (58,0%). На втором месте по частоте был гиперпластические полипы (42,0%). Благодаря хорошей подготовке в подавляющем большинстве случаев осмотры были полноценными и информативными. Вследствие этого размеры почти 35% выявленных полипов не превышали 0,5 см, среди которых в 6 случаях (2,7%) была диагностирована дисплазия умеренной и тяжелой степени. Всего же дисплазия умеренной и тяжелой степени была выявлена в 54 случаях (24,7%) обнаружения тубулярных аденом. В 33,3% наблюдений среди выявленных полипов дисплазия отсутствовала или имела слабой степени. Несколько иная картина отмечена при анализе результатов колоноскопий, выполненных с исполь-

Таблица 7.7

**Частота выявления полипов толстой кишки при рутинной колоноскопии**

Размеры полипа	Гиперпластический полип		Тубулярная аденома		Тубулярная аденома с дисплазией						Всего	
					слабой		умеренной		тяжелой			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
До 0,5	51	23,3	6	2,7	13	5,9	4	1,8	2	0,9	76	34,7
От 0,5 до 1 см	30	13,7	10	4,6	32	14,6	17	7,8	4	1,8	93	42,5
От 1 до 2 см	9	4,1	2	0,9	8	3,7	13	5,9	3	1,4	35	16,0
Более 2 см	2	0,9	0	0,0	2	0,9	8	3,7	3	1,4	15	6,8
Всего	92	42,0	18	8,2	55	25,1	42	19,2	12	5,5	219	100

зованием эндоскопии высокого разрешения с режимом NBI. Всего было выполнено 1760 колоноскопий. Несмотря на относительное увеличение колоноскопий на 41,3%, количество выявленных полипов возросло на 95,0%. При этом достоверно чаще всего выявлялись гиперпластические полипы (55,6%). На втором месте по частоте были аденомы (44,4%). При этом отчетливо выявилась достоверная тенденция к увеличению выявляемых мелких полипов (до 0,5 см в диаметре) слизистой оболочки с 51 полипа до 131, что составило 256% по сравнению с предыдущим анализируемым периодом (2007–2008 годы). Из них 71,8% составили гиперпластические полипы и 28,2% тубулярные аденомы, в том числе 6 случаев (3,3% наблюдений) с дисплазией умеренной и тяжелой степени и 24,9% тубулярные аденомы с дисплазией слабой степени. Отмечена недостоверная тенденция к увеличению количества выявленных аденом с дисплазией умеренной и тяжелой степени на 37% (табл. 7.8).

Достоверно чаще при колоноскопии с использованием виртуальной хромокопии выявлялись множественные мелкие (до 0,5 см) полипы на широком основании,

Таблица 7.8

**Частота выявления полипов толстой кишки с использованием эндоскопии высокого разрешения при колоноскопии**

Размеры полипа	Гиперпластический полип		Тубулярная аденома		Тубулярная аденома с дисплазией						Всего	
					слабой		умеренной		тяжелой			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
До 0,5	121	29,5	5	1,2	40	9,8	5	1,2	0	0,0	171	41,8
От 0,5 до 1 см	90	22,0	5	1,2	52	12,7	29	7,1	7	1,7	183	44,6
От 1 до 2 см	16	3,9	3	0,7	6	1,5	12	2,9	7	1,7	44	10,7
Более 2 см	1	0,2	0	0,0	2	0,5	3	0,7	6	1,5	12	2,9
Всего	228	55,6	13	3,2	100	24,4	49	12,0	20	4,9	410	100



Рис. 7.12. Эндоскопия высокого разрешения с использованием режима NBI предполагала тщательную подготовку пациентов

которые локализовались преимущественно в различных отделах толстой кишки и были удалены в процессе обследования (рис. 7.12).

Таким образом, эндоскопия высокого разрешения позволила улучшить результаты осмотра толстой кишки. Вследствие этого отмечено достоверное увеличение выявляемого количества полипов, особенно небольших размеров, не превышающих 0,5 см. Эндоскопия высокого разрешения за счет улучшенной детализации структуры поверхности и микрососудистого рисунка увеличила точность эндоскопического осмотра. В целом отмечено достоверное увеличение частоты выявления полипов размерами менее 1 см с 77,2% при обычном осмотре до 86,4% при осмотре в условиях эндоскопии высокого разрешения ( $P < 0,05$ ).

Фактор множественности имеет большое значение в прогнозе заболевания — одиночные полипы редко малигнизируются и имеют более благоприятный прогноз. Индекс малигнизации одиночных полипов составляет 2–4%, множественных (более 2) — 20%, ворсинчатых образований — до 40%.

Крупные полиповидные образования (от 1 до 2 см и более) в 69,6% при осмотре в режиме NBI и в 78% при гистологическом исследовании верифицировались как тубулярные аденомы. По степени морфологической дифференцировки эпителия наиболее частыми в обеих группах оказались тубулярные аденомы с признаками слабой и умеренной дисплазии. Тяжелая дисплазия характеризующаяся нарушением гистоархитектоники слизистой с беспорядочным и тесным расположением желез выявлена в 5,5% случаев при обычном осмотре и в 4,9% при использовании режима NBI (рис. 7.13, см. цветную вкладку).

Таким образом, эндоскопия высокого разрешения с применением методики NBI явилась высокоинформативной: увеличилась частота выявления полипов размерами менее 1 см, увеличилось количество выявленных полипов с дисплазией (умеренной и тяжелой). При анализе результатов гистологического исследования выявленных новообразований толстой кишки, обнаруженных при эндоскопическом осмотре с использованием режима NBI, из 34 случаев рака 15 (44,1%) оказались ранними.

### *Заключение*

Задачами эндоскопии с момента создания первой гастрокамеры в 1950 г. является обнаружение ранних форм злокачественных образований и предраковых изменений слизистой оболочки ЖКТ. Одним из направлений совершенствования современной диагностики является применение системы визуализации с высоким разрешением и увеличивающей оптикой. Эндоскопический диагноз наиболее точен при наличии грубых, хорошо заметных структурных нарушений, при менее выраженных изменениях, таких как атрофия, кишечная метаплазия, степень воспалительного инфильтрата, точность оценки эндоскопического осмотра в сопоставлении с гистологическим заключением значительно снижается.

Новые технологии позволяют визуализировать неоднородность и нерегулярность типов желудочно-кишечного эпителия и микрососудистых структур, появляющихся при патологических процессах. В большинстве исследований комбинируют применение различных эндоскопических методик: хромокопии, оптического увеличения, спектральной эндоскопии, эндоскопии высокого разрешения. Литературные данные в оценке точности и объективности различных эндоскопических методик весьма разноречивы. На сегодняшний день нет единых эндоскопических критериев нормы и патологии в детальной оценке структуры поверхности и микрососудистого русла желудочно-кишечного тракта. Большинство авторов рекомендуют метод (*narrow-band imaging system with magnifying endoscopy — NBI-ME*) узкоспектральной эндоскопии с функцией увеличения как наиболее достоверный в оценки кишечной метаплазии и дисплазии. Так при подозрении на пищевод Барретта точность эндоскопической диагностики с последующим подтвержденным гистологическим исследованием достигает 98,8%. Результаты нашего исследования показывают, что при рутинном эндоскопическом осмотре значительная часть больных с ПБ остается не выявленной. При осмотре пищеводно-желудочного перехода в узкоспектральном свете с увеличением частота выявления пищевода Барретта резко возрастает, при этом совпадение эндоскопического и гистологического заключений достигает 90%. Высокая частота выявления пищевода Барретта с ультракоротким сегментом требует уточнения тактики лечения ГЭРБ, уже на ранних стадиях, особенно при неэрозивных формах. Примененный алгоритм эндоскопического исследования может быть использован в качестве скринингового при обследовании пациентов из группы риска развития пищевода Барретта, особенно это актуально для ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Высокая частота выявления ПБ, по данным анализа гистологического исследования биоптатов, требует проведения дальнейших исследований для уточнения эндоскопических и морфологических критериев диагностики пищевода Барретта, что позволит разработать рациональные подходы в лечении данной патологии на ранних стадиях, возможно, еще при неэрозивной форме ГЭРБ.

Проведенный сравнительный анализ диагностической ценности обычной эндоскопии и эндоскопии высокого разрешения для выявления атрофии и метаплазии показал неудовлетворительные возможности обычного осмотра для диагностики этих предраковых изменений слизистой оболочки желудка. Кишечная метаплазия при обычном осмотре была выявлена лишь у 1,9% пациентов с морфологическим подтверждением в 6% наблюдений. При осмотре обычными эндоскопами атрофия диагностируется достоверно реже по материалам гистологической верификации.

В настоящее время повышение достоверности исследования для диагностики атрофии и кишечной метаплазии СОЖ может быть достигнуто при использовании осмотра в режиме NBI-ME с высокой степенью морфологического подтверждения при диагностике атрофии (93,4%) и кишечной метаплазии (84,6%). Использование узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения позволяет оценить распространенность кишечной метаплазии по отделам желудка и вводить эти уточняющие характеристики в эндоскопическое заключение, а также оценить характер воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и сократить число прицельных биопсий.

Полученные данные позволяют рекомендовать широко использовать осмотр в режиме NBI-ME для скринингового осмотра пациентов, особенно в группах риска, в том числе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Применение эндоскопии высокого разрешения с использованием методики NBI позволило существенно увеличить частоту выявления полипов размерами менее 1 см, увеличить количество выявленных полипов с дисплазией (умеренной и тяжелой).

Таким образом, узкоспектральная эндоскопия высокого разрешения с функцией увеличения позволяет повысить информативность осмотра для выявления предраковых изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Дальнейшее повышение точности и информативности осмотра предполагает широкое применение в клинической практике методов ультразвуковой, флюоресцентной и конфокальной эндоскопии.

## Литература

*Аруин Л.И.* Инфекция *H. pylori* канцерогенна для человека // Архив патол. — 1997. — № 3. — С. 74–77.

*Белова Г.В., Соколов В.В., Будзинский А.А., Мельченко Д.С.* Алгоритм диагностики и лечения пациентов с пищеводом Барретта // Клиническая эндоскопия. — 2008. — № 1 (14). — С. 33–39.

*Васильев В.А.* Возможности ранней диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта и использование метаболических средств у лиц летно-подъемного состава. — Одесса: Полиграфия ОЦНТЭИ, 1997. — 183 с.

*Давыдов М.И., Туркин И.Н., Стилиди И.С., Полоцкий Б.Е., Тер-Ованесов М.Д.* Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. — 2003. — № 1. — С. 82–89.

*Коган Е.А.* Патоморфология предрака // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 2. — С. 54–58.

*Кувшинов Ю.П., Стилиди И.С., Поддубный Б.К., Ивашкин В.Т., Малихова О.А., Трухманов А.С., Захарова Т.И., Чистякова О.В.* Новый взгляд на проблему пищевода Барретта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 3. — С. 39–47.

*Лукина А.С.* Пищевод Барретта // Клиническая эндоскопия. — 2008. — № 1 (14). — С. 42–48.

*Лунделл Л.* Пищевод Барретта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. — 2004. — № 5. — С. 34–39.

*Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А.* Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2006. — № 4. — С. 38–47.

Мельченко Д.С., Белова Г.В. Пищевод Барретта: клинко-морфологические сопоставления // Медицинская визуализация. — 2006. — № 5. — С. 74–82.

Сиптонен П., Септала К. Гастрит — атрофический гастрит — кишечная метаплазия: обратима ли эта последовательность? // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — № 2. — С. 30–35.

Хомерики Г. Процессы регенерации в слизистой оболочке желудка и канцерогенез. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2001. — № 2 — С. 17–23.

Циммерман А.С. Helicobacter pylori — инфекция и рак желудка // Клин. мед. — 2004. — № 4. — С. 9–14.

Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Годжело Э.А. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка. — М.: ИзДАТ, 2002. — 256 с.

Щепотин И.Б., Эванс С.Р. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. — Киев: Книга Плюс, 2000. — 227 с.

Anagnostopoulos G.K., Yao K., Kaye P. et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, Helicobacter pylori-associated gastritis, and gastric atrophy // Endoscopy. — 2007. — N 39 — P. 202–207.

Bisschops R. et al. Reflux and Barrett's disease // Endoscopy. — 2009. — N 41 — P. 42–45.

Choi I.S., Jang J.Y., Cho W.Y., Lee T.H., Kim H.G., Lee B.Y., Jeong S.W., Cho J.Y., Lee J.S., Jin S.Y. Usefulness of magnifying endoscopy for iodine-unstained lesions in a high-risk esophageal cancer population // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16 (37). — 4709–4715.

Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis // Amer. J. Surg. Pathol. — 1995. — Vol. 19. — P. 37–43.

Dinis-Ribeiro M. da Costa-Pereira A., Lopes C. et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia // Gastrointest. Endosc. — 2003. — N 57. — P. 498–504.

Endo T., Awakawa T., Takahashi H. et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy // Gastrointest. Endosc. — 2002. — N 55 (6) — P. 641–647.

Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract // Endoscopy. — 2005. — N 37 — P. 570–578.

Fearon E.R., Vogelstein B.A. A genetic model for colorectal tumorigenesis // Cell. — 1990. — Vol. 61. — P. 759–767.

Fukuzawa M., Saito Y., Matsuda T., Uraoka T., Itoi T., Moriyasu F. Effectiveness of narrow-band imaging magnification for invasion depth in early colorectal cancer // World J. Gastroenterol. — 2010 — Vol. 16 (14) — P. 1727–1734.

Japan Esophageal Society and Springer 2009. Japanese Classification of Esophageal Cancer, tenth edition: part I // Esophagus. — 2009. — N 6. — P. 1–25.

Johnson C.D., Taylor I. Recent Advances in Surgery. Mitsuru Sasako // Surgery for gastric cancer. No. 23 Surgery for Gastric Cancer. — 2000. — P. 11–21.

Hamilton R.S., Altonen L.A. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. IARC Press Lyon 2000. P. 9–11.

Kara M.A., Peters F.R., Rosmolen W. Detal. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study // Endoscopy. — 2005. — N 37. — P. 929–936.

Kara M.A., Peters F.P., Fockens P. et al. Endoscopic video autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus // Gastrointest. Endosc. — 2006 — Vol. 64 — P. 176–185.

Kiesslich R., Neurath M.F. Endoscopic confocal imaging // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — N 3. — P. 58–60.

Konishi K et al. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study // Gastrointest. Endosc. — 2003. — Vol. 57(1) — P. 48–53.



*Kudo S., Hirota S., Nakajima T., Hosobe S., Kusaka H., Kobayashi T., Himori M., Yagyuu A.* Colorectal tumours and pit pattern // *J. Clin. Pathol.* — 1994. — Vol. 47 — P. 880–885.

*Kudo S., Kashida H., Nakajima T. et al.* Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer // *World J. Surg.* — 1997. — Vol. 21 — P. 694–701.

*Kudo S., Rubio C.A., Teixeira C.R. et al.* Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view // *Endoscopy.* — 2001. — Vol. 33 — P. 367–373.

*Lim C.H., Treanor D., Dixon M.F. et al.* Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus has a high risk of progression // *Endoscopy.* — 2007. — Vol. 39 — P. 581–587.

*Ono H., Kondo H., Gotoda T. et al.* Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer // *Gut.* — 2001. — Vol. 48 — P. 225–229.

*Sakaki N., Kozawa H., Egawa N. et al.* Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 198–203.

*Sano Y., Maeda N., Kanzaki A., Fujii T., Ochiai A., Takenoshita S., Takebayashi Y.* Angiogenesis in colon hyperplastic polyp // *Cancer Lett.* — 2005. — Vol. 218 — P. 223–228.

*Sharma A. et al.* The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria // *Gastroenterology.* — 2006. — N 131. — P. 1392–1399.

*Singh R., Anagnostopoulos G.K., Yao K. et al.* Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology // *Endoscopy* — 2008. — Vol. 40 — P. 457–463.

*Uedo N., Ishihara R., Iishi H., Yamamoto S., Yamamoto S., Yamada T., Imanaka K., Takeuchi Y., Higashino K., Ishiguro S., Tatsuta M.* A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy // *Endoscopy* — 2006. — Vol. 38 — P. 819–824.

*Viana R.L.* Gastric cancer epidemiology: European and national experienced international gastric cancer congress: Seoul, Korea 27–30 April 1999. — P. 43–81.

*Wang K.K., Sampliner R.E.* Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — N 103. — P. 788–797.

*Wani S., Mathur S. et al.* How to manage a Barrett's esophagus patient with low-grade dysplasia // *Clinical gastroenterology and hepatology.* — 2009. — Vol. 7 — P. 27–32.

*Yagi K., Nakamura A., Sekine A.* Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17 — P. 39–45.

*Yagi K., Nakamura A., Sekine A.* Comparison between magnifying endoscopy and histological, culture and urease test findings from the gastric mucosa of the corpus // *Endoscopy.* — 2002. — Vol. 34 — P. 376–381.

*Yao K., Oishi T., Matsui T. et al.* Novel magnified endoscopic findings of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 56 — P. 279 — 284.

*Yoshida T., Inoue H., Usui S. et al.* Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions // *Gastrointest. Endosc.* — 2004 — Vol. 59. — P. 288–295.



## ГЛАВА 8

# СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧАЭС У НАСЕЛЕНИЯ РАДИОАКТИВНО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ

### 8.1. ОСОБЕННОСТИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У НАСЕЛЕНИЯ НА РАДИОАКТИВНО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ В ОТДАЛЕННЫЙ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС ПЕРИОД

Проблема влияния на организм человека факторов радиационной аварии в Чернобыле остается актуальной в период бурного технического прогресса, так как измененная экология урбанизированных, индустриальных и радиоактивно-загрязненных территорий может создавать реальные условия для развития соматических заболеваний.

Возникший в научной и популярной литературе ажиотаж вокруг непосредственной опасности радиоактивного облучения населения на радиоактивно-загрязненных территориях (РЗТ) сменился другой проблемой: проблемой влияния на организм человека комплекса факторов радиационной катастрофы в Чернобыле и медицинскими последствиями длительного проживания на РЗТ. К факторам аварии на ЧАЭС относят: инкорпорацию радионуклидов, изменившийся рацион питания и уклад жизни, социальное напряжение в обществе и психологический стресс по причине отсутствия достоверной информации о влиянии на здоровье факта проживания на РЗТ, а также токсиканты, используемые в больших количествах при проведении контраварийных мероприятий. По данным исследований специалистов в области гигиены питания (Мирончик А.В., Овчинников Ю.С., Тарасов В.А., 1993; Попов В.И., Суздалева Л.Ф., 1993; Gall M., Machler S., Wirth E., 1991), на РЗТ в настоящее время известно, что основная часть радионуклидов находится в корнеплодах и злаковых, а также в мясе и молоке (молочных продуктах), что создает угрозу попадания их через слизистую гастродуоденальной зоны во внутреннюю среду организма.

Нами были проанализированы статистические и собственные данные оценки заболеваемости населения (г. Хойники и населенные пункты Хойникского района Гомельской области) по первичной обращаемости в отдаленный после аварии период, а также обобщены результаты скринингового обследования 13 448 человек. В качестве материалов использованы официальные данные Хойникской центральной районной больницы, Управления охраны здоровья Гомельского облисполкома и Министерства здравоохранения Республики Беларусь, а также собственные наблюдения. Плотность загрязнения территории составила по  $^{137}\text{Cs}$  —  $7,67 \pm 0,12$  Кю/км<sup>2</sup>,

$^{90}\text{Sr}$  —  $1,15 \pm 0,01$  Кю/км<sup>2</sup>, гамма-фон на местности —  $45,9 \pm 0,7$  мкР/ч. Контроль внутреннего облучения по  $^{90}\text{Sr}$  у 7568 человек осуществлялся на аппарате СИЧ.

Как показали наши исследования, медицинские последствия длительного проживания за пределами 30-километровой зоны вокруг ЧАЭС на РЗТ заключаются в росте соматической заболеваемости населения. В этом отношении интерес представляют данные о количестве диагнозов на 1 обследованного на РЗТ. По данным скрининга, лишь 7,3% обследованных признаны здоровыми людьми, а у 71% из них выявлялось более 3 заболеваний. При этом более 5 нозологий разнообразного характера отмечено у 41%. На этом фоне болезни пищеварительного тракта по частоте выявляемости составляли 36,16% и находились на одном из ведущих мест среди соматической патологии после болезней сердечно-сосудистой и нервной систем. При этом указанная тенденция роста соматической патологии сохраняется на достаточно высоком уровне и до сегодняшнего дня (табл. 8.1).

Анализ результатов скринингового обследования населения на РЗТ показал, что основная масса обследованного населения (71,05%) практически безвыездно проживает в данной местности и не охвачена мероприятиями профилактического и оздоровительного характера. Проживая на территории с повышенным уровнем загрязненности местности радионуклидами, обследованные свидетельствуют о преимущественном употреблении в пищу привозных продуктов питания из экологически чистых районов в сочетании с продуктами приусадебных хозяйств.

У населения на РЗТ в отдаленный после аварии на ЧАЭС период отмечено повышение соматической заболеваемости по классу болезней органов пищеварения (язвенная болезнь, хронический гастрит, патология желчного пузыря), периферической нервной системы, а также сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Полученные нами данные не противоречат имеющимся в доступной литературе сведениям о структуре и характере соматической патологии на РЗТ (Антонов Е.З. и соавт., 1993; Антонов Е.З., Острейко Н.Н., 1995; Ариничин А.Н. и соавт., 1993; Василевский И.В. и соавт., 1993; Гракович А.А. и соавт., 1996; Розина И.В. и соавт., 1996), а также указывают на сочетанный характер патологии верхних отделов пищеварительного тракта и заболеваний других органов и систем, не имеющих прямой связи с инкорпорацией радионуклидов в малых дозах.

Патология органов пищеварения на РЗТ представлена в основном язвенной болезнью и хроническим гастритом в сочетании с хроническим холециститом, дискинезией желчевыводящих путей и хроническим панкреатитом.

Таблица 8.1

**Частота классов заболеваний по результатам проведенного обследования**

Класс заболеваний по МКБ	Частота патологии на РЗТ по МКБ в%	Заболеваемость взрослого населения в СПб (на 1000 чел.)
Сердечно-сосудистая система	57,06	210
Органы дыхания	10,45	242,9
Органы пищеварения	36,16	60,0
Эндокринная система	33,51	3,4
Нервная система	43,15	96,1

Проведенное изучение жалоб, анамнеза и объективного статуса больных с заболеваниями органов пищеварения не выявило каких-либо клинических особенностей в течении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки на РЗТ. Исключение составляли аллергические реакции в виде крапивницы на бытовые, пищевые и промышленные аллергены (35–40% обследованных), а также проявления астеновегетативного синдрома (96–98%). Данные закономерности выявлялись у значительно большего количества больных на РЗТ, чем в группе контроля (обследованные в регионе Северо-Запада РФ). Заболевания верхних отделов органов пищеварения у обследованных на РЗТ в 63,5% случаев сочеталась с патологией сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, НИЦД — 31,2%, ИБС — 32,2%) и наличием очагов хронической ЛОР (42,5%) или одонтогенной (40,3%) инфекции.

При сопоставлении данные из амбулаторных карточек 4863 обследованных в ходе скрининга с результатами анализа 2485 эндоскопий становится очевидным несоответствие по этим данным темпов роста частоты патологии верхних отделов пищеварительного тракта за годы после аварии на ЧАЭС. Так, при проведении ФГДС (с 1988 по 1993 гг.) прирост частоты диагностики гастрита, язвенной болезни составил 7–15%. В то же время результаты скринингового обследования населения, сравнение полученных данных со сведениями из медицинских документов до аварии (до 1986 г.), указывают на рост частоты гастрита на 40% и язвенной болезни на 5%. Можно утверждать, что при массовом углубленном обследовании населения требуется верификация изменений верхних отделов пищеварительного тракта путем проведения ФГДС.

Проживание на РЗТ создает угрозу внешнего облучения и инкорпорации радионуклидов, одним из путей которой является пищевой, поэтому нами детально проанализированы математические взаимосвязи факторов радиационной аварии и частота соматической патологии. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что ни у одного из обследованных на РЗТ по данным лабораторных исследований состава периферической крови не выявлено признаков острой или хронической лучевой болезни, а так же взаимосвязей показателей крови с факторами аварии на ЧАЭС (радионуклидная загрязненность местности, данные СИЧ). Частота заболеваний системы органов пищеварения у населения на РЗТ и употребление в пищу грибов, ягод, продуктов местных хозяйств, охоты и рыболовства не обнаруживают статистически значимую математическую зависимость (табл. 8.2).

Таблица 8.2.

**Результаты сопряженности частоты патологии органов пищеварения и некоторых факторов аварии на ЧАЭС**

Сравниваемые с частотой патологии органов пищеварения факторы	Значение коэффициентов		Величина Р
	Спирмена	Пирсона	
Предполагаемые источники внутреннего загрязнения (по данным распроса):			
мясо диких животных и птиц	0,29	–0,01	<0,59
рыба	1,89	–0,02	<0,28
грибы, ягоды	2,83	–0,03	<0,1
прочие (продукты приусадебных хозяйств, привозные продукты)	0,25	–0,01	<0,62

Наши данные указывают на факт крайне малого поступления радионуклидов с пищей у населения на РЗТ. Данный вывод подтверждается результатами радиометрии биоптатов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 8.3 и 8.4), а также желудочного содержимого, слюны, так как выявлено статистических различий между сравниваемыми группами (больные на РЗТ и в Северо-Западном регионе РФ). Сравнительная оценка уровней внутреннего облучения проводилась нами путем определения количества бета-распадов из желудочного сока, слюны и гомогенизированных биоптатов слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки у жителей на РЗТ и в группе контроля, а также установлением статистической связи показателей загрязненности местности с радиоактивностью биоптатов.

Таблица 8.3

**Результаты радиометрии биосред в группах обследованных**

Группы сравнения	Средние величины результатов радиометрии расп./мин (значения Р при сравнении с группой контроля)				
	Желудочный сок	Слюна	Биопсия из ТЖ*	Биопсия из АОЖ	Биопсия из ДПК
Эрозивный гастрит	94,41 ± 3,12 (0,66)	64,65 ± 1,13 (0,56)	84,61 ± 2,12 (0,06)	78,88 ± 1,11 (0,32)	73,11 ± 0,13 (0,18)
Язвенная болезнь	90,32 ± 1,53 (0,38)	60,37 ± 3,26 (0,62)	80,32 ± 3,32 (0,07)	74,16 ± 1,18 (0,28)	74,61 ± 2,12 (0,15)
Гастрит с атрофией	88,94 ± 3,46 (0,37)	68,85 ± 2,19 (0,47)	78,84 ± 1,16 (0,09)	72,31 ± 1,07 (0,27)	70,16 ± 0,95 (0,18)
Гастрит без атрофии	92,43 ± 4,18 (0,39)	62,43 ± 2,27 (0,44)	82,13 ± 1,08 (0,1)*	76,42 ± 1,06 (0,19)	74,63 ± 1,72 (0,3)
Контрольная группа	89,54 ± 3,36	66,65 ± 4,73	71,55 ± 4,17	70,54 ± 3,23	69,89 ± 3,23

*Примечания:*\*\* сокращения в таблице: ТЖ — тело желудка, АОЖ — антральный отдел желудка, ДПК — двенадцатиперстная кишка.

Таблица 8.4

**Зависимость показателей загрязненности местности с радиоактивностью биоптатов  
по величине рангового коэффициента корреляции Спирмена**

Исследованные отделы желудка и 12-перстной кишки	Уровни загрязненности местности	
	$^{90}\text{Sr}$	$^{137}\text{Cs}$
В биоптатах всех отделов слизистой обследованных на РЗТ	-0,13 (p = 0,54)	-0,09 (p = 0,67)
В том числе:		
биоптаты из тела желудка	-0,58 (p = 0,13)	0,12 (p = 0,77)
антрального отдела желудка	-0,15 (p = 0,77)	-0,11 (p = 0,79)
двенадцатиперстной кишки	0,41 (p = 0,36)	-0,22 (p = 0,63)

Установленные нами факты подтверждаются результатами проведения статистического анализа зависимости между уровнями внутреннего облучения у обследованных по данным СИЧ, показателями загрязненности местности по  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  и выявляемой при ФГДС частотой патологии желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 8.5). Так, коэффициент корреляции R между частотой диагностики язвенной болезни и загрязненностью местности  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$ , данными СИЧ составляет от -0,05 до 0,01, а с различными формами гастрита — от 0,04 до 0,02 (n = 2485). Не установлено математической зависимости не только с помощью коэффициентов линейной зависимости, но и с помощью вычисления критериев Пирсона, Спирмена.

Так как МКРЗ (1990 г.) считает, что основным неблагоприятным фактором, сопровождающим воздействие малых доз ионизирующей радиации, является вероятность смерти от рака, а также возможность возникновения онкологических заболеваний, то имеющиеся у нас данные о частоте выявляемости рака желудка

Таблица 8.5

**Результаты анализа таблиц сопряженности  
по величине рангового коэффициента корреляции Спирмена**

Распространенность нозологической формы	Значение коэффициента Спирмена изучаемых взаимосвязей с:			
	$^{137}\text{Cs}$ , Кю\км <sup>2</sup>	$^{90}\text{Sr}$ , Кю\км <sup>2</sup>	гамма-фон, мкр\ч	данные СИЧ
Язва	-0,04*	-0,06	-0,06	0,01
Эрозивный гастрит	-0,06			0,01
Поверхностный гастрит		-0,06		
Полип пищевода	-0,04			
Полип желудка	-0,04			
Поверхностный бульбит		-0,07		0,02
Атрофический бульбит			-0,06	
Фолликулярный антральный гастрит			-0,05	
Рак желудка		0,09		

Содержание в крови обследованных основных онкомаркеров

Онкомаркеры	Число обследованных	Минимальные значения ( $p < 0,05$ )	Максимальные значения ( $p < 0,05$ )	Средние величины	Референтные значения
AFP	186	0,43	0,65	$0,54 \pm 0,06$	0–10
CEA	193	1,98	2,75	$2,37 \pm 0,19$	0–5
HCG	192	4,47	13,50	$8,99 \pm 2,29$	0–35
MCA	193	10,74	13,33	$12,03 \pm 0,66$	0–14
CA <sub>125</sub>	183	6,13	10,22	$8,17 \pm 1,04$	0–35
CA <sub>19-9</sub>	180	9,32	15,97	$12,64 \pm 1,69$	0–18
NCE	193	30,46	42,18	$36,32 \pm 2,97$	0–49

и концентрации у обследованных основных онкомаркеров (уровни онкомаркеров AFP, CEA, HCG, MCA, CA<sub>125</sub>, CA<sub>19-9</sub>, NCE у обследованных в ходе скрининга находились в пределах нормативных значений) свидетельствуют об отсутствии канцерогенного риска возникновения опухолей, в том числе пищеварительного тракта, у населения на РЗТ (табл. 8.6).

Анализ данных частоты патологии пищеварительной системы по сезонам года показывает, что повышение частоты диагностики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивных изменений слизистой антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, поверхностного бульбита и поверхностного антрального гастрита, а также моторных нарушениях функции верхних отделов системы органов пищеварения в виде дуоденогастрального рефлюкса происходит в весенне-осенний период времени (рис. 8.1).

Таким образом, ни характер питания больных (употребление привозных продуктов и продуктов собственных приусадебных хозяйств), ни уровень загрязненности местности <sup>137</sup>Cs и <sup>90</sup>Sr, ни данные СИЧ не связаны статистической зависимостью с частотой диагностики (по данным амбулаторных карт и протоколов фиброгастродуоденоскопии) заболеваний органов верхних отделов органов пищеварения. Кроме того, частота обострений гастрита и язвенной болезни на РЗТ не отличается от таковой в Северо-Западном регионе, а периоды обострения заболеваний имеют отчетливую сезонность (весна, осень), несмотря на непрерывность проживания обследованных на РЗТ.

Морфологические исследования, проведенные нами, свидетельствуют о развитии у обследованных на РЗТ двух видов патофизиологических процессов в слизистой гастродуоденальной зоны: воспаления и расстройства трофики. По морфологическим критериям группы больных с патологией верхних отделов пищеварительного тракта отличались от группы «практически здоровых людей» среди обследованных на РЗТ. Если у обследованных с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки выявлялись признаки воспалительных и трофических расстройств в слизистой, то у практически здоровых людей на РЗТ отмечались слабо выраженные признаки отека слизистой двенадцатиперстной кишки, эозинофильная, а также плазмоцитарная

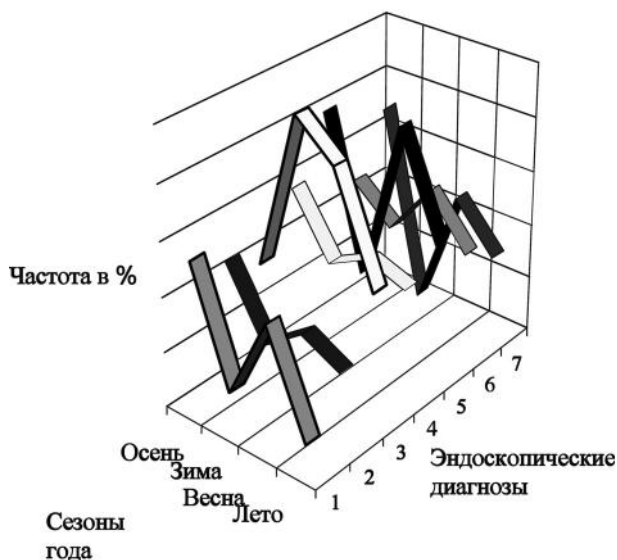


Рис. 8.1. Распределение частоты эндоскопических диагнозов по сезонам года:

1 — язва желудка, 2 — эрозивный антральный гастрит, 3 — «геморрагический гастрит», 4 — язва луковицы двенадцатиперстной кишки, 5 — поверхностный бульбит, 6 — эрозивный бульбит, 7 — дуоденогастральный рефлюкс

и лимфоцитарная инфильтрация слизистой. Нами выделено 5 основных морфологических факторов, описывающих состояние слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у населения на РЗТ: эрозивно-воспалительный (эрозии, кровоизлияния, энтеролизация), отечно-фиброзный в ассоциации с хеликобактером (НР) (отек и фиброз слизистой, наличие НР), изменения слизееобразования и высоты слизистой, состав и интенсивность клеточного инфильтрата (нейтрофильная, эозинофильная, плазмоклеточная, лимфоцитарная инфильтрации слизистой). Применение метода факторного анализа и решения обратной факторной задачи показали, что эрозивно-воспалительные изменения, а также отек и фиброз слизистой, ее инфицирование НР были более выражены не в слизистой тела желудка, а в антральном отделе и в луковице двенадцатиперстной кишки.

Изучение клеток слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью электронной микроскопии (рис. 8.2 и 8.3) показало, что общими электронно-микроскопическими изменениями у «практически здоровых людей» и больных с патологией органов пищеварения на РЗТ являлись признаки расстройства микроциркуляции. Различали же вышеуказанные группы патология митохондрий (разрушение митохондрий) и клеточных мембран (разрыхление базальной части мембран), структурные свойства клеточного ядра (разрыхление хроматина ядер) и процессы образования мукоида (изменение электронно-оптических свойств мукоида), а также состояние микроворсинок и частота обнаружения НР. Еще исследованиями С.В. Аничкова (1969 г.) показано, что под влиянием различных факторов



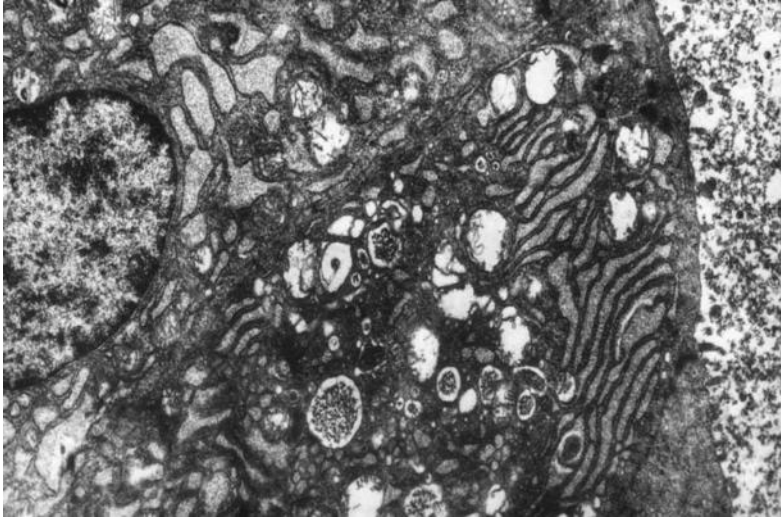


Рис. 8.2. Разрушение митохондрий в клетках слизистой

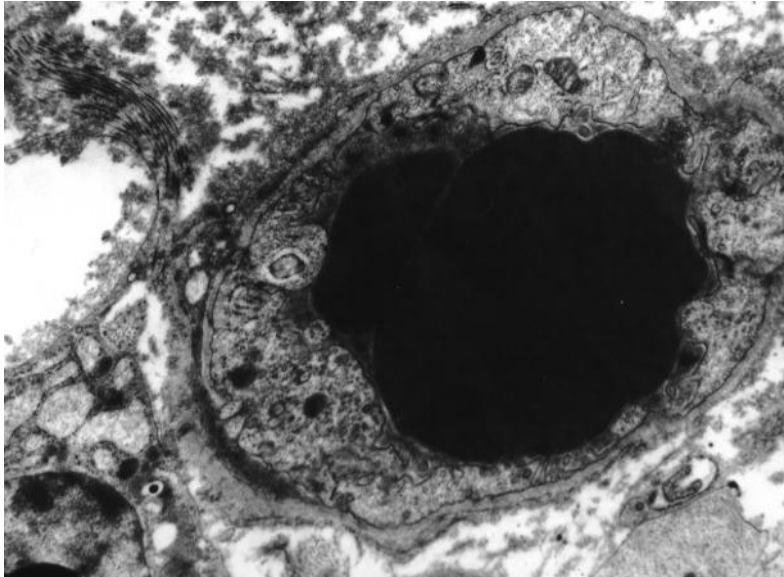


Рис. 8.3. Некробиоз эндотелиоцита стазированного капилляра слизистой оболочки желудка

(в том числе и стресса) начальные изменения слизистой оболочки характеризуются деструкцией митохондрий, нарушением ресинтеза белка, изменением митотической активности клеток. Длительное воздействие патогенетических факторов приводит к значительным и стойким нарушениям регенерации, к дистрофии и воспалительным изменениям в слизистой оболочке (Москалев Ю.И., Лестровой А.П., 1989; Успенский В.М., 1982), а также нарушению процессов муцинообразования (Bergmann M., 1972), что ведет к нарушению резистентности слизистой оболочки к повреждающим факторам (Успенский В.М., 1982).

Полученные нами данные указывают, что прямая зависимость между фактором инкорпорации радионуклидов и частотой патологии верхних отделов пищеварительного тракта крайне мало значима. Данное заключение основывается на следующих обстоятельствах:

- частота патологии желудка и двенадцатиперстной кишки и уровни загрязненности местности  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$ , а также показатели внутреннего облучения (данные СИЧ) статистически не взаимосвязаны;
- результаты радиометрии желудочного сока, слюны у населения на РЗТ и Северо-Западном регионе не выявляют статистических различий;
- по данным официальных статистических отчетов местных органов здравоохранения и результатам ФГДС, при проведении скринингового обследования населения РЗТ не происходит рост в отдаленный после аварии на ЧАЭС период частоты онкопатологии желудка;
- скрининговое обследование уровней основных онкомаркеров указывает на отсутствие радиационно обусловленного канцерогенеза у обследованных на РЗТ.

Исключая весомый вклад инкорпорации «малых доз» радионуклидов в развитие патологии верхних отделов пищеварительного тракта, наши исследования приводят к выводу о том, что оценка влияния «малых доз» радионуклидов должна проводиться с позиций неспецифического влияния факторов радиационной аварии на организм человека.

По данным электронной микроскопии слизистой гастродуоденальной зоны нами установлено нарушение процессов микроциркуляции, энергообразования (разрушение митохондрий) и свойств клеточных мембран, а также тесно связанных с ними процессов регенерации. Одновременно аналогичные процессы происходили и в клетках периферической крови обследованных (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты). Следовательно, как в слизистой гастродуоденальной зоны, так и в клетках периферической крови протекают одни и те же патофизиологические процессы на органном уровне. С этих позиций нами изучены несколько регуляторных уровней обеспечения адаптационных процессов у населения на РЗТ. Психологическое обследование населения показало, что большинство обследованных (71,8–83,4%) считали проживание на радиоактивно-загрязненной территории опасным для здоровья. В изменении своего функционального состояния (табл. 8.7) половина опрошенных жителей указали на высокую утомляемость, увеличение в последние годы частоты хронических заболеваний и нарушения функции щитовидной (женщины), нарушение половой функции, роста числа онкологических заболеваний (мужчины).

Скрытые опасения к психическому здоровью в наиболее трудоспособном и активном возрасте (14–35 лет) отмечали более трети опрошенных, что выразилось

Таблица 8.7

**Мнение жителей о влиянии радиоактивного загрязнения  
на функциональное состояние (возрастной аспект)**

Аспекты функционального состояния	% жителей, ответивших на вопрос положительно в возрасте, лет			
	14–21	22–35	36–54	>50
Стали быстрее уставать	40,8	50,0	52,9	55,6
Нарушился сон	14,1	13,6	17,6	11,1
Снизился аппетит	7	9,1	17,6	11,1
Повысилась нервозность	38	40,9	35,3	44,4
Участились недомогания	31,4	41,7	73,3	77,8
Постоянная тревога	8,6	12,5	26,7	0
Участились болезни	17,1	16,7	13,3	11,1
Пропал интерес к работе	30	20,8	6,7	0
Больше стали принимать лекарств	12,7	0	5,9	33,3
Ощущение трудностей во взаимоотношениях на работе	20	29,2	6,7	22,2

у более 40% обследованных в необходимости (по данным опроса и самооценки) психотерапевтической и психиатрической помощи (табл. 8.8).

При этом чувство страха (наиболее выраженной формы тревоги) и сильного беспокойства отмечено у 31,5% мужчин и 23,2% женщин. У большинства обследованных больных на РЗТ отмечены выраженные тревога и напряжение, возрастала личностная и реактивная тревожность. Ведущим психотравмирующим фактором у обследованных нами на РЗТ являлись тревога и страх ожидания последствий радиационного облучения (32–48%). У 20–53,2% обследованных на РЗТ нами отмечены конфликты узкого круга, беспокойство за свое здоровье и здоровье детей в связи с проживаем на РЗТ. Проведенное психологическое обследование населения показало, что проживающие на РЗТ подвержены воздействию мощного психотрав-

Таблица 8.8

**Мнение жителей о необходимых формах медицинской помощи**

Вид помощи	Количество жителей, ответивших на вопросы положительно (%) в возрасте			
	14–21	22–35	36–54	50 и старше
Терапевтическая	65	61,5	73,3	100
Хирургическая	10	23,1	33,3	27,7
Невропатологическая	25	15,4	33,3	27,70
Психотерапевтическая	13,3	7,7	6,7	9,1
Психиатрическая	10	15,4	6,7	0

мирующего фактора ожидания последствий аварии на ЧАЭС. Указанные изменения психологического состояния нами расценены как хроническое психоэмоциональное напряжение, обозначаемое в доступной литературе как психологический стресс (Головач А.А. и соавт., 1993; Дринецкий Н.П. и соавт., 1993; Коломинский Я.Л., Игумнов С.А. Коломинский Я.Л., Игумнов С.А., 1993, 1995; Крыжановская Л.А., 1993; Меримерина В.И. и соавт., 1993; Москалев Ю.И., Лестровой А.П., 1989; Торбаров Ф.С., Чинкина О.В., 1991; Филиппенко В.В., 1994; Новицкий А.А., Алексанин С.С., Дударенко С.В., 1996, 2010).

В настоящее время доказано, что механизмы психической адаптации к изменениям социальной и экологической среды являются как наиболее совершенными, так и наиболее ранимыми в условиях острого и особенно хронического стресса (Кадука Е.Г., 1990; Мешков Н.А., Карпов В.Н., 2000; Микаелян Э.М., 1981; Новиков В.С., Смирнов В.А., 1995; Новицкий А.А., Алексанин С.С., Дударенко С.В., 1996, 2010). В основе этих механизмов лежит личностная оценка, которая всегда преломляется через эмоциональную сферу. Нервная система через регуляторные механизмы оказывает влияние на функционирование органов и систем, приводя к нейроэндокринным, метаболическим и иммунным расстройствам.

Исследование регуляторных механизмов, обеспечивающих метаболические процессы в слизистой гастродуоденальной зоны, показало, что течение патологии системы органов пищеварения у мужчин на РЗТ сопровождается расстройством функции эндокринной системы. Так, изучение состояния системы гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа и системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники, гипоталамус–гипофиз–гонады свидетельствовало о диссоциации тропных функции гипофиза (снижение уровней ФСГ в пределах  $4,33 \pm 0,47$ – $6,00 \pm 2,20$  мкЕ/л и ТТГ  $1,00 \pm 0,08$ – $1,53 \pm 0,16$  нмоль/л при возрастании концентраций ГСИК  $5,52 \pm 0,54$ – $7,82 \pm 2,14$  мкЕ/л и пролактина  $34,83 \pm 16,30$ – $131,13 \pm 42,28$  нмоль/л в группах больных), более выраженной, но однонаправленной по сравнению с аналогичной патологией в радиационно-благополучных условиях. При этом у женщин на РЗТ отмечено нарушение цикличности колебания ФСГ, ЛГ при повышении содержания пролактина ( $81,37 \pm 53,28$ – $236,99 \pm 22,79$  нмоль/л) и малоизмененном содержании ТТГ ( $1,27 \pm 0,22$ – $2,48 \pm 0,93$  нмоль/л).

В ответ на изменения центрального звена системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники–гонады уровень прогестерона (П) во всех группах (как мужчин, так и женщин) возрастал (от  $3,07 \pm 0,26$  до  $6,63 \pm 1,32$  нмоль/л у мужчин и от  $6,47 \pm 2,99$  до  $22,25 \pm 3,18$  нмоль/л у женщин). Одновременно отмечалась тенденция к понижению уровней кортизола (К) и тестостерона (Т) при возрастании соотношений П/Т и П/К. Данный факт указывает на нарушение баланса стероидных гормонов у обследованных в сторону относительного преобладания концентрации прогестерона над тестостероном и кортизолом. Содержание в крови обследованных  $T_3$ ,  $T_4$  не выходило за рамки нормальных значений во всех группах больных на РЗТ. Концентрация инсулина при этом была близкой к норме или имела тенденцию к росту у обследованных на РЗТ. Нами не обнаружено связей между показателями эндокринного статуса и уровнями загрязненности местности, данными СИЧ, что позволяет говорить о неспецифичности изменений эндокринной системы. Однако уровни личностной и реактивной тревожности коррелировали ( $r$  от 0,29 до 0,56) в прямой зависимости

с показателями прогестерона, кортизола, тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ или гормон, стимулирующий интерстициальные клетки — ГСИК).

У обследованных на РЗТ отмечены проявления напряжения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы по сравнению с практически здоровыми и больными с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки в Северо-Западном регионе. Среди показателей местного иммунитета обращает на себя внимание значения секреторного иммуноглобулина А (SIgA): у больных на РЗТ отмечается повышение уровня SIgA в крови (от  $1,77 \pm 0,12$  г/л до  $2,05 \pm 0,11$  г/л), слюне (от  $0,29 \pm 0,08$  г/л до  $0,44 \pm 0,15$  г/л) и желудочном содержимом (от  $0,45 \pm 0,07$  г/л до  $0,55 \pm 0,21$  г/л) при разнонаправленных колебаниях значений IgIg A,G в секретах. Следует отметить, что у больных гастродуоденальной патологией на РЗТ значение SIgA в крови возрастало более выражено, чем у аналогичных больных в Северо-Западном регионе. Незначительное повышение SIgA в крови отмечено и у практически здоровых людей на РЗТ, что свидетельствует о значительном напряжении механизмов местного иммунитета как у больных, так и у практически здоровых людей на РЗТ.

С учетом морфологических данных (плазматическая инфильтрация слизистой) при повышении SIgA в крови, желудочном соке и слюне (по сравнению с нормальными величинами в Северо-Западном регионе), разнонаправленном уровне IgIg A,G в секретах и клиренса МСМ (табл. 8.9), указывающем на увеличенную тканевую проницаемость, можно утверждать, что у обследованных больных на РЗТ реакции местного иммунитета оказываются недостаточными для обеспечения защитных свойств слизистой.

Преальбумин, орозумукоид, церулоплазмин и альфа-2-макроглобулин одними исследователями относятся к факторам неспецифической защиты и транспортным белкам, а другими — к белкам «острой фазы». Сравнивая данные показатели у больных и практически здоровых на РЗТ и у аналогичных обследованных в Северо-Западном регионе можно отметить заметное повышение орозумукоида (от  $1,11 \pm 0,03$  г/л до  $1,20 \pm 0,06$  г/л) и альфа-2-макроглобулина (от  $3,31 \pm 0,08$  г/л до  $3,81 \pm 0,24$  г/л).

Таблица 8.9

**Клиренс олигопептидов (молекул средней массы — МСМ)**

Показатели	Группы обследованных		Значения Р
	обследованные больные на РЗТ	контрольная группа	
Концентрация МСМ, г/л:			
в крови	$1,66 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,02$	0,01
в жел. соке	$0,22 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,05$	0,01
в слюне	$0,29 \pm 0,14$	$0,043 \pm 0,12$	0,001
Соотношения			
МСМ крови/МСМ жел. содержимом	$7,54 \pm 0,03$	$3,67 \pm 0,04$	0,05
МСМ крови /МСМ слюны	$5,68 \pm 0,002$	$9,75 \pm 0,001$	0,02

Это свидетельствует об активации свободнорадикального окисления липидов и напряженности протеолиза в организме обследованных на РЗТ.

Уровень метаболитов свободнорадикального окисления липидов (СРО) у обследованных на РЗТ, превышающий контрольные значения, а также состояние антиоксидантной системы указывают на активацию СРО в организме обследованных лиц на РЗТ. Нами установлено, что по мере нарастания глубины и распространенности изменений слизистой гастродуоденальной зоны, происходит прогрессирующее угнетение ключевых ферментов антирадикальной защиты — СОД (от  $1,77 \pm 0,11$  усл. ед. до  $1,99 \pm 0,13$  усл. ед.) и каталазной активности (от  $1,12 \pm 0,23$  ммольНО до  $1,55 \pm 0,22$  ммольНО) в крови обследованных. Как у больных, так и у практически здоровых людей на РЗТ выявляются указанные закономерности, различающие эти две группы только по степени выраженности процессов активации СРО. Можно предположить, что изменения двух взаимосвязанных компонентов антиоксидантной системы обусловлены первичным угнетением активности СОД и накоплением перекисных соединений.

По нашим данным, у большинства обследованных на РЗТ, содержание в крови других антиоксидантов (глутатион от  $1,53 \pm 0,11$  до  $1,66 \pm 0,03$  ммоль/л, ретинол от  $1,66 \pm 0,03$  мкг/дл до  $17,24 \pm 0,56$  мкг/дл, витамин Е от  $7,68 \pm 0,35$  мкмоль/л до  $9,97 \pm 0,61$  мкмоль/л и витамин С от  $11,57 \pm 0,56$  мкмоль/л до  $14,56 \pm 0,58$  мкмоль/л в группах больных) снижены и не соответствует степени активации системы СРО липидов. На уровне слизистой гастродуоденальной области это приводит к изменению рецепторных, метаболических клеточных механизмов, нарушении проницаемости и обратной диффузии ионов водорода. С этих позиций становится понятным расширение межклеточных пространств, разрыхленность базальной мембраны, разрушение митохондрий клеток у обследованных на РЗТ.

Нами установлено, что повышение показателей личностной и реактивной тревожности прямо коррелировало с уровнями малонового диальдегида и гидроперекисями липидов, а также кортизолом, прогестероном, ЛГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , орозомукоидом, церулоплазмином и имело отрицательную связь со значениями ФСГ и IgM. Следовательно, чем выше психоэмоциональное перенапряжение у обследованных на РЗТ, тем более выражены изменения эндокринной системы и активация СРО, а также напряжение гуморальных механизмов защиты.

Оценивая с помощью дискриминантного анализа различия между показателями всех вышеуказанных систем у обследованных на РЗТ и пациентов контрольной группы в Северо-Западном регионе, мы установили, что различаются указанные группы по концентрации МДА и орозомукоида. Следовательно, патология верхних отделов пищеварительного тракта на РЗТ протекает прежде всего при активации системы СРО и недостаточности функции АОС. Наиболее значимые различия между группами больных на РЗТ, больными с аналогичной патологией и практически здоровыми людьми в Северо-Западном регионе отмечаются также по уровням церулоплазмينا, лизоцима, альфа-2-макроглобулина, преальбумина, IgG и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Следовательно, исходя из физиологических функций указанных показателей соматическая патология РЗТ помимо активации СРО, протекает при активации процессов опсонизации и подготовки антигенов и иммунных комплексов к фагоцитозу при напряжении процессов инактивации избытка перекисей.



Рядом фундаментальных исследований последних лет изменения здоровья у лиц, подвергшихся воздействию экстремальных факторов, связывают с развитием синдрома хронического адаптационного перенапряжения (СХАП). К наиболее типичным проявлениям данного синдрома относят: многовариантные жалобы на ухудшение самочувствия, выраженное психоэмоциональное напряжение, снижение умственной и физической работоспособности, снижение функциональной эффективности энергообеспечивающих процессов, дисфункция иммунной системы и факторов неспецифической защиты, депрессия общей резистентности организма, повышение общего уровня заболеваемости. Проведенное нами обследование населения на РЗТ позволяет констатировать развитие СХАП у жителей, постоянно проживающих на РЗТ.

Таким образом, рост соматической заболеваемости, в том числе патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, выявленной среди населения в зоне аварии на ЧАЭС, может быть объяснен исходя из положений синдрома хронического адаптационного перенапряжения, который на уровне слизистой гастродуоденальной зоны реализуется через адаптационно-компенсаторные и патологические изменения гастродуоденальной слизистой оболочки. Развитие СХАП отмечено нами как у больных с патологией органов пищеварения на РЗТ, так и у практически здоровых людей на данной территории. Наличие НР-инфекции, более выраженные изменения функции эндокринной, иммунной системы и СРО липидов различали больных и здоровых на РЗТ.

**В ы в о д :**

Медицинские последствия воздействия на организм человека комплекса факторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции состоят в повышении соматической заболеваемости.

Анализ результатов скринингового обследования жителей радиоактивно-загрязненных территорий показал, что радиационные факторы катастрофы на Чернобыльской атомной электростанции не оказывают определяющего влияния на частоту патологии органов гастродуоденальной зоны. При этом не происходит накопления радионуклидов в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Отличительной особенностью эндоскопических данных у обследованных на радиоактивно-загрязненных территориях являлось частое обнаружение признаков эрозивных изменений слизистой. Как результат проявления синдрома хронического адаптационного перенапряжения в слизистой гастродуоденальной зоне у обследованных больных с гастродуоденальной патологией на радиоактивно-загрязненных территориях отмечались 2 типа процессов: расстройство трофики и воспаление в сочетании с повреждением митохондрий и клеточных мембран, а также нарушений микроциркуляции. Морфологические симптомы в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки можно характеризовать как эрозивные, воспалительные и отечные, фиброзные изменения в различной степени выраженности на фоне инфильтрации слизистой нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами и плазмócитами в ассоциации с хеликобактерной инфекцией.

Возникновение заболеваний органов гастродуоденальной зоны на радиоактивно-загрязненных территориях обусловлено неспецифическим влиянием факторов радиационной аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Один из меха-



низмов возникновения соматической патологии на РЗТ — это развитие синдрома хронического адаптационного перенапряжения, проявляющегося в активации перекисного окисления липидов, эндокринном и иммунном дисбалансе, создающим условия для нарушения процессов регенерации, морфологических изменений, снижения активности факторов защиты.

## Литература

*Аничков С.В., Заводская И.С., Морева Е.В. и соавт.* Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. — Л.: Медицина, 1969. — 233 с.

*Антонов Е.З., Иванова Т.А., Вуевская И.В.* Состояние лимфоидной ткани у детей дошкольного возраста, проживающих на территории Гомельской области // Здоровье детей Беларуси в современных экологических условиях (к последствиям Чернобыльской катастрофы): Сб. матер. VI съезда педиатров Республики Беларусь. — Минск, 1993. — С.12.

*Антонов Е.З., Острейко Н.Н.* Состояние лимфаденоидного глоточного кольца и энтеробиоз у детей г. Гомель // Матер. междунар. науч. конф., посвященной 5-летию образования Гомельского государственного мед. ин-та. — Гомель, 1995. — С. 86–87.

*Ариничин А.Н., Гресь Н.А., Полякова Т.И.* Диагностическая значимость клинично-инструментально-лабораторных показателей при оценке радиационных эффектов у детей, пострадавших от Чернобыльской катастрофы // Чернобыльская катастрофа: диагностика и медико-психологическая реабилитация пострадавших: Сб. материалов конф. — Минск, 1993. — С.106–110.

*Василевский И.В., Грозов В.В., Высоцкая С.В.* Сравнительная характеристика состояния здоровья детей контролируемых районов и оптимизация их оздоровления // Здоровье детей Беларуси в современных экологических условиях (к последствиям Чернобыльской катастрофы): Сб. материалов VI съезда педиатров Республики Беларусь. — Минск, 1993. — С.27.

*Головач А.А., Кондрашенко В.И., Лайша Н.А.* Эхо Чернобыля — влияние на психику // Чернобыльская катастрофа: диагностика и медико-психологическая реабилитация пострадавших: Сб. материалов конф. — Минск: Б.и., 1993. — С.50–52.

*Гракович А.А., Кравцова Л.В., Щербина О.Ф. и соавт.* Оценка динамики первичной инвалидности в Республике Беларусь в связи с катастрофой на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. — 1996. — N 1 — С. 30–33.

*Дринецкий Н.П., Лысенко В.И., Голубова Т.Ф.* Особенности клинично-психологической оценки у детей, направленных на санаторно-курортное лечение из регионов радиационного контроля // Чернобыльская катастрофа: диагностика и медико-психологическая реабилитация пострадавших: Сб. материалов конф. — Минск, 1993. — С. 19–21.

*Кадука Е.Г.* Онкологическая заболеваемость при действии малых доз ионизирующих излучений // Радиационная гигиена: Сб. науч. тр. / Ленингр. НИИ радиац. гигиены. — Л., 1990. — С. 65–70.

*Коломинский Я.Л., Игуменов С.А.* Особенности восприятия радиационной опасности детьми разных возрастов // Физиология человека. — 1995. — Т. 21, N 2. — С. 173–176.

*Коломинский Я.Л., Пергамениц Л.А.* Симптоматология психических расстройств у пострадавших от Чернобыльской катастрофы // Чернобыльская катастрофа: диагностика и медико-психологическая реабилитация пострадавших: Сб. материалов конф. — Минск, Б.и., 1993. — С. 43–44.

*Крыжановская Л.А.* Клинично-психиатрические аспекты диагностики пограничных нервно-психических расстройств, возникших после Чернобыльской катастрофы // Чернобыльская катастрофа: диагностика и медико-психологическая реабилитация пострадавших: Сб. материалов конф. — Минск, 1993. — С. 18–19.

*Меримерина В.И., Мельник В.И., Лугина А.В.* Особенности реактивных депрессий у лиц, проживающих в зоне усиленного радиоэкологического контроля // Чернобыльская катастрофа: диагностика и медико-психологическая реабилитация пострадавших: Сб. материалов конф. — Минск, 1993. — С. 56–57.

*Мешков Н.А., Карпов В.Н.* Отдаленные последствия воздействия малых доз ионизирующего излучения // Второй научно-практический конгресс «Человек в авиации и проблема сохранения здоровья». — М., 2000. — С. 48–50.

*Микаелян Э.М., Мелконян М.М., Алексанян К.А. и соавт.* Взаимосвязь липидной перекисидации, уровня витамина Е и активности супер-оксиддисмутазы при иммобилизационном стрессе // Журнал экспериментальной и клинич. медицины. — 1981. — Т. 21, № 6. — С. 577–584.

*Мирончик А.В., Овчинников Ю.С.* Динамика содержания радиоактивных веществ в объектах ветнадзора в до- и послеварийный период по Могилевской области // Тр. Могилевского врачебного общества Беларуси / Ч. 2.: Медико-экологические проблемы здоровья населения. Профилактика заболеваний. — Могилев, 1993. — С. 190–191.

*Мирончик А.Ф., Тарасов В.А.* О влиянии типов почв и видовых различий растениеводческой продукции на переход и накопление в ней радиоактивных веществ // Тр. Могилевского врачебного общества Беларуси / Ч.2: Медико-экологические проблемы здоровья населения. Профилактика заболеваний. — Могилев, 1993. — С. 207–209.

*Москалев Ю.И., Лестровой А.П.* Радиационно-токсикологическая характеристика изотопов J131 и J132. // Кинетика обмена, биологическое действие радиоактивных изотопов иода: Сб. тр. Ин-та биофизики МЗ СССР. — М., 1989. — С. 30–35.

*Новиков В.С.* Состояние иммунной системы в отдаленный период после радиационного воздействия // Материалы международной науч. конф., посвященной 5-летию образования Гомельского государственного мед. ин-та. — Гомель, 1995. — С. 100–101.

*Новиков В.С., Смирнов В.А.* Иммунофизиология экстремальных состояний — СПб: Наука, 1995. — 172 с.

*Новицкий А.А. и соавт.* Механизмы формирования синдрома эколого-профессионального напряжения // Критерии экологической безопасности. — СПб., 1994. — С.127.

*Новицкий А.А., Алексанин С.С., Дударенко С.В.* Механизм развития патологии внутренних органов в условиях экологического и профессионального перенапряжения регуляторных систем организма человека // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях/ — 2010, № 1. — С. 5–10

*Попов В.И., Суздалева Л.Ф.* К вопросу о накоплении радионуклидов в кормовых растениях, овощах и плодовых культурах // Тр. Могилевского врачебного общества Беларуси. / Ч. 2: Медико-экологические проблемы здоровья населения. Профилактика заболеваний. — Могилев, 1993. — С. 213–218.

*Розина И.В., Коржунов В.М., Метельская М.А., Миленкова Г.С.* Состояние здоровья взрослых и подростков, проживающих на территориях с правом на отселение и периодическим радиационным контролем (пятая группа первичного учета) // Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. — 1996. — № 1 — С. 53–58.

*Торубаров Ф.С., Чинкина О.В.* Психологические последствия аварии на ЧАЭС // Клинич. медицина. — 1991. — Т. 69, № 11. — С. 24–28.

*Успенский В.М.* Предъязвенное состояние. — Л.: Медицина, 1982. — 143 с.

*Филиппенко В.В.* Формирование невротических расстройств в условиях хронического радиационного стресса // Материалы междунар. науч. симпозиума «Медицинские аспекты радиоактивного воздействия на население, проживающее на загрязненной территории после аварии на Чернобыльской АЭС». — Гомель, 1994. — С. 79.

*Bergmann M., Goischke H.-K., Goischke E.-M.* Tierexperimentelle histologische und histochemische Untersuchungen über den Einfluss von Rezsummationen auf die Magenschleimhautbarriere // Dtsch. Z. Verd. Stoffwechselkr. — 1974. — H. 5–6. — S. 279–286.

*Gall M., Machler S., Wirth E.* Transfer of Cs-137 in to mother's milk // J. Environ. Radioact. — 1991. — Vol. 14, № 4 — P. 331–339.

## 8.2. ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС

В первые дни после аварии на Чернобыльской АЭС (с 26 апреля по 8 мая 1986 г.) радиоактивное облако проходило над различными районами Беларуси. В первые часы и дни невозможно было организовать укрытие населения близлежащих от Чернобыля районов ввиду отсутствия официальной информации. 26–28 апреля выпадение  $^{131}\text{I}$  было отмечено в южных регионах Гомельской и Брестской областей (до 111 кБк/м<sup>2</sup>), а в Минской и Могилевской областях выпадения зарегистрированы на уровне 11 кБк/м<sup>2</sup>.

Официальных документов о начале проведения профилактики, методике, сроках и дозах приема стабильного йода населением в первые дни катастрофы на ЧАЭС нет, что может свидетельствовать о неэффективном выполнении регламента йодной профилактики и как следствие — создании условий формирования высоких уровней облучения щитовидной железы (ЩЖ), что и привело к росту тиреоидной патологии.

### *Заболевания щитовидной железы у населения Республики Беларусь, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС*

В раннем периоде Чернобыльской аварии у жителей Гомельской области были сформированы наиболее высокие дозы облучения ЩЖ по сравнению с другими регионами Республики Беларусь за счет поступления в организм радионуклидов йода.

В Гомельской области первичная заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) выросла с 54,3<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 1992 г. до 73,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 2008 г., т. е. в 1,4 раза, в то же время в Республике Беларусь в 2,4 раза, т. е. с 23,2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> до 54,8<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. Показатель общей заболеваемости составил в 2008 г. в Гомельской области 768,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, что в 5,6 раза выше показателя 1992 г. — 136,6<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>.

Уровень первичной заболеваемости узловыми формами зоба по Гомельской области изменялся как в сторону подъема, так и снижения в разные годы наблюдения. Общая заболеваемость имела тенденцию к ежегодному росту и в 2008 г. составила 1292,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. По Республике Беларусь первичная заболеваемость за период 1992–2008 гг. монотонно росла с 40,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> (1992 г.) до 87,2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 2008 г.

За период с 1992 по 2008 г. произошел рост первичной заболеваемости первичным гипотиреозом в 7,4 раза по Гомельской области: с 6,3<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 1992 г. до 46,6<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 2008 г. Общая заболеваемость выросла в 7,0 раз: с 43,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 1992 г. до 300,2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 2008 г. По Республике Беларусь первичная заболеваемость выросла в 9,7 раза: с 3,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 1992 г. до 34,1<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 2008 г.

Первичная заболеваемость диффузным эутиреоидным зобом в Гомельской области с 1992 по 2008 г. увеличилась в 1,7 раза (с 106,4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> до 185,2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>), общая заболеваемость — 2,8 раза (с 394,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> до 1111,4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>). По Республике Беларусь роста первичной заболеваемости не произошло (только в двух периодах 1993–1994 гг. и 1996–2000 гг. заболеваемость превышала показатель 300,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>) и даже наблюдалось некоторое снижение.

Рост первичной и общей заболеваемости тиреоидной патологией детей в возрасте от 0 до 15 лет наблюдался по всем нозологическим формам как в Республике Беларусь, так и в Гомельской области.

За период 1992–2008 гг. первичная заболеваемость АИТ выросла в 1,1 раза по Гомельской области (с  $45,7^0/0000$  до  $49,9^0/0000$ ), в 1,4 раза в РБ (с  $19,3^0/0000$  до  $26,9^0/0000$ ). При этом общая заболеваемость по Гомельской области в 2008 г. составила  $216,4^0/0000$ , что в 2,4 раза выше аналогичного показателя 1992 г. ( $91,1^0/0000$ ).

В 1992 г. первичная заболеваемость узловыми формами зоба в Гомельской области составляла  $7,1^0/0000$ , а в 2008 г. —  $64,6^0/0000$ , т. е. увеличилась в 9,1 раза, в то время как общая заболеваемость выросла в 22,3 раза: с  $10,2^0/0000$  (1992 г.) до  $231,5^0/0000$  (2008 г.). Был отмечен рост первичной заболеваемости по Республике Беларусь в 5,4 раза: с  $5,8^0/0000$  (1992 г.) до  $31,2^0/0000$  (2008 г.).

Среднегодовой рост первичной заболеваемости узловыми формами зоба по Гомельской области составлял  $2,79 \pm 0,78^0/0000$ , что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше в сравнении с Республикой Беларусь ( $1,38 \pm 0,22^0/0000$ ). Средний уровень первичной заболеваемости по Гомельской области составил  $42,77 \pm 5,05^0/0000$ , что статистически значимо ( $P < 0,001$ ) выше республиканского показателя ( $20,93 \pm 1,99^0/0000$ ).

Динамика показателей первичной заболеваемости первичным гипотиреозом в период 1992–2001 гг. у детского населения Республики Беларусь и Гомельской области носила сходный характер. В период 2002–2008 гг. у детей Гомельской области наблюдался выраженный ежегодный рост в среднем на  $2,77 \pm 0,52^0/0000$ , что статистически значимо ( $P < 0,001$ ) выше, чем в Республике Беларусь ( $0,29 \pm 0,02^0/0000$ ). Средний уровень первичной заболеваемости был статистически значимо ( $P < 0,001$ ) выше у детей Гомельской области ( $14,69 \pm 2,45^0/0000$ ) в сравнении с аналогичным показателем в Республике Беларусь ( $3,60 \pm 0,36^0/0000$ ). Среднегодовой темп роста также был выше в Гомельской области (18,85%) в сравнении с Республикой Беларусь (8,06%).

Динамика показателей первичной заболеваемости диффузным эутиреоидным зобом у детского населения Гомельской области и Республики Беларусь была неоднозначна. В период 1992–1998 гг. наблюдался рост первичной заболеваемости у детей Республики Беларусь и Гомельской области, а в период 1999–2008 гг. происходило ее снижение. Однако при детальном анализе более выраженный рост и менее выраженное снижение отмечались только у детей Гомельской области.

Анализ зависимости заболеваемости тиреоидной патологией в когорте (2916 чел.) жителей Гомельской области, подвергшихся воздействию радионуклидов йода в возрасте от 0 до 18 лет, от полученной дозы облучения показал, что уровень заболеваемости у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр (357,1‰) был ниже ( $P < 0,05$ ), в сравнении с лицами с дозой облучения 1,0–2,0 Гр (412,2‰). Уровень заболеваемости группы лиц с дозой облучения 2,0–5,0 Гр составил 519,5‰, что статистически значимо ( $P < 0,001$ ) выше, чем в группе лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр. Также имелась статистически значимое увеличение ( $P < 0,001$ ) заболеваемости по отношению к группе лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр. Подобная картина прослеживалась и в отношении группы лиц с дозой облучения более 5,0 Гр, в которой уровень заболеваемости составил 589,2‰, что выше в сравнении с группой лиц, получивших дозу облучения менее 1,0 Гр, 1,0–2,0 Гр и 2,0–5,0 Гр, однако статистически значимые различия были отмечены только в отношении групп лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр и 1,0–2,0 Гр ( $P < 0,001$  и  $P < 0,001$ ).

Наиболее распространенным заболеванием щитовидной железы в исследуемой когорте являлся диффузный эутиреоидный зоб ( $24,5 \pm 0,8\%$ ). У лиц женского пола он регистрировался в  $28,6 \pm 1,2\%$  случаев, что было статистически значимо ( $P < 0,001$ ) чаще, в сравнении с лицами мужского пола ( $20,5 \pm 1,0\%$ ). Следующее ранговое место занимал одноузловой зоб ( $8,5 \pm 0,5\%$ ), который также значимо ( $P < 0,05$ ) чаще регистрировался у лиц женского пола ( $9,7 \pm 0,8\%$ ), в сравнении с субъектами мужского пола ( $7,3 \pm 0,7\%$ ). Диагноз многоузлового зоба установлен в  $2,8 \pm 0,3\%$  случаев с поражением мужчин ( $2,8 \pm 0,4\%$ ) и женщин ( $2,9 \pm 0,4\%$ ) в равных долях. Аденома щитовидной железы зарегистрирована у 31 человека ( $1,1 \pm 0,2\%$ ) с примерно равной частотой встречаемости у субъектов женского ( $1,2 \pm 0,3\%$ ) и мужского ( $0,9 \pm 0,3\%$ ) пола. Рак щитовидной железы (РЩЖ) установлен у 96 человек ( $3,3 \pm 0,3\%$ ) с практически пропорционально равным распределением случаев между мужчинами — 50 ( $3,4 \pm 0,5\%$ ) и женщинами — 46 ( $3,2 \pm 0,5\%$ ). Диагноз АИТ был установлен у 63 человек ( $2,2 \pm 0,3\%$ ), при этом статистически значимо ( $P < 0,001$ ) чаще происходило поражение субъектов женского пола ( $3,4 \pm 0,5\%$ ), чем мужского ( $0,9 \pm 0,2\%$ ).

Чувствительность ткани щитовидной железы к воздействию ионизирующего излучения неодинакова в разные возрастные периоды, что сказывается на формировании уровней заболеваемости тиреоидной патологией.

В возрастной группе 0–3 года при полученной дозе менее 1,0 Гр уровень заболеваемости тиреоидной патологией составил 393,2‰ и увеличивался в зависимости от полученной дозы: в дозовом интервале 1,0–2,0 Гр — 402,7‰, 2,0–5,0 Гр — 451,1‰ и более 5,0 Гр — 562,2‰. Статистически значимые различия отмечались между группой лиц, получивших дозу облучения более 5,0 Гр, с группами лиц, получивших дозу облучения менее 1,0 Гр, 1,0–2,0 Гр и 2,0–5,0 Гр ( $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$  и  $P < 0,05$  соответственно (рис. 8.4).

В возрастной группе 4–10 лет у лиц, получивших дозу облучения менее 1,0 Гр, уровень заболеваемости тиреоидной патологией составил 357,4‰, при этом у лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр — 440,2‰, 2,0–5,0 Гр — 617,1‰ и более 5,0 Гр —

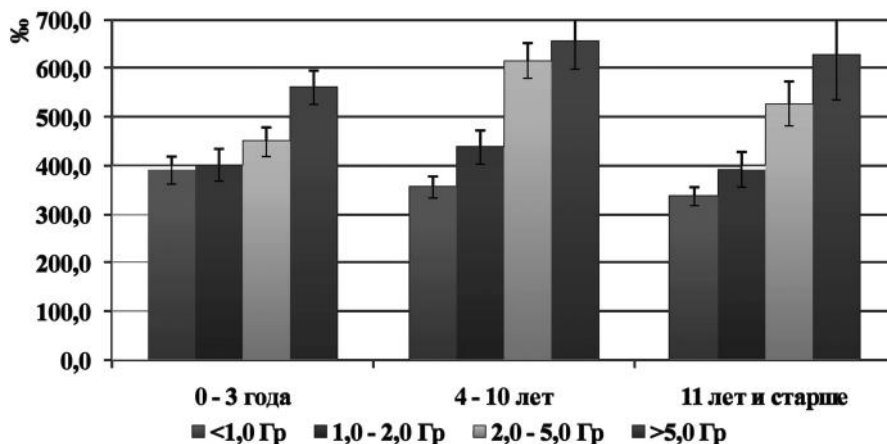


Рис. 8.4. Уровень заболеваемости тиреоидной патологией в зависимости от возраста на момент катастрофы и полученной дозы облучения

657,1‰. Значимые различия прослеживались между группами лиц с высокой дозой облучения (2,0–5,0 Гр и более 5,0 Гр) в отношении групп лиц с малыми дозами облучения (менее 1,0 Гр и 1,0–2,0 Гр).

Подобные различия наблюдались и в возрастной группе 11 лет и старше, где уровень заболеваемости у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр составил 339,7‰, 1,0–2,0 Гр — 392,5‰, 2,0–5,0 Гр — 528,5‰ и более 5,0 Гр — 629,6‰. Значимые различия наблюдались у групп лиц с более высокими дозами облучения (2,0–5,0 Гр и более 5,0 Гр) по отношению к группам лиц с более низкими дозами облучения (менее 1,0 Гр и 1,0–2,0 Гр).

Проведенный регрессионный анализ показал прямую зависимость уровня заболеваемости одно- и многоузловым зобом, раком и аденомой щитовидной железы, АИТ от дозы облучения.

Из уравнений линейной регрессии, представленных на рис. 8.5 видно, что высокое значение коэффициента детерминации при одноузловом ( $R^2 = 0,93$ ) и многоузловым ( $R^2 = 0,95$ ) зобе, раке ( $R^2 = 0,93$ ) и аденоме ( $R^2 = 0,89$ ) щитовидной железы, аутоиммунном тиреоидите ( $R^2 = 0,92$ ) служило подтверждением выявленной зависимости роста уровня тиреоидной патологии с увеличением дозы облучения.

Анализ заболеваемости одноузловым зобом показал, что во всех возрастных группах (0–3 года, 4–10 лет, 11 лет и старше) происходил рост уровня заболеваемости с увеличением дозы облучения (рис. 8.6).

Как видно из рис. 8.6, в возрастной группе 0–3 года у лиц, получивших дозу облучения менее 1,0 Гр, уровень заболеваемости одноузловым зобом составил 40,7‰, что значительно ниже, чем в группах лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр (66,4‰), 2,0–5,0 Гр (71,4‰) и более 5,0 Гр (119,8‰). Уровень заболеваемости у лиц с дозой

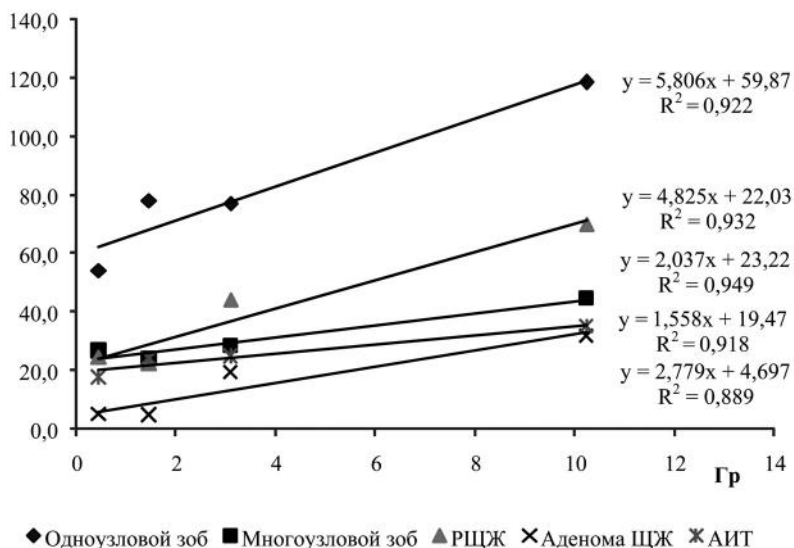


Рис. 8.5. Зависимость уровня заболеваемости тиреоидной патологией от дозы облучения ЩЖ в исследуемой когорте



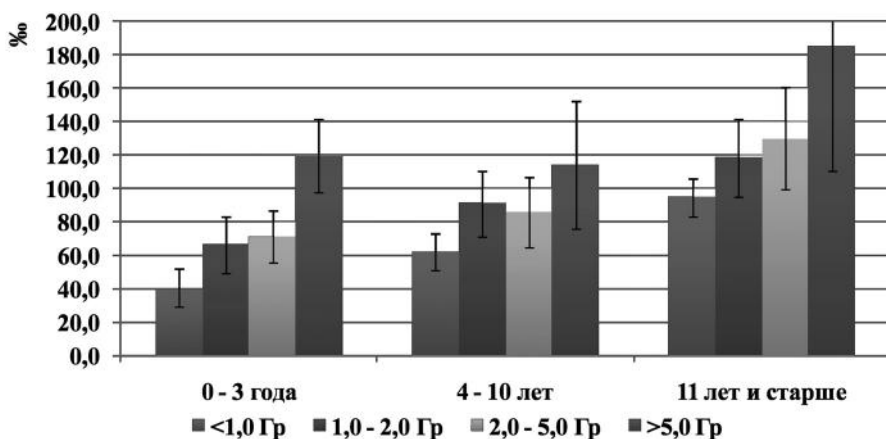


Рис. 8.6. Уровень заболеваемости одноузловым зобом в исследуемой когорте в зависимости от возраста на момент катастрофы и полученной дозы облучения

облучения менее 1,0 Гр был статистически значимо ( $\chi^2 = 10,27$ ;  $P < 0,001$ ) ниже, в сравнении с группой лиц, получивших дозу облучения более 5,0 Гр, а соотношение показателей составило 1,0 : 2,9.

В возрастных группах 4–10 лет и 11 лет и старше прослеживалась четкая тенденция роста уровня заболеваемости одноузловым зобом при увеличении дозы облучения, однако статистически значимые различия отсутствовали. Так, в возрастной группе 4–10 лет у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр уровень заболеваемости составил 62,2%, в более высокодозовых: 1,0–2,0 Гр — 90,9%, 2,0–5,0 Гр — 85,7%, более 5,0 Гр — 114,3%. Соотношение уровней заболеваемости между группой лиц с полученной дозой менее 1,0 Гр и более 5,0 Гр составило 1,0 : 1,8.

В возрастной группе 11 лет и старше произошел рост уровня заболеваемости одноузловым зобом с 94,6% в группе лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр до 185,2% у лиц с дозой облучения более 5,0 Гр, а соотношение показателей было 1,0 : 2,0.

С целью оценки влияния возраста на выраженность дозовой зависимости проведен сравнительный анализ данных между группами лиц с одинаковой дозой облучения в разном возрасте на момент аварии, который показал, что более высокий уровень заболеваемости отмечался в старшей возрастной группе (11 лет и старше).

Так, в группах лиц, получивших дозу облучения менее 1,0 Гр, в возрастной группе 0–3 года уровень заболеваемости одноузловым зобом был статистически значимо ( $\chi^2 = 7,42$ ;  $P < 0,01$ ) ниже, чем в возрастной группе 11 лет и старше, а соотношение между ними было 1,0 : 2,3.

Аналогичная картина наблюдалась и у лиц других дозовых групп.

Если у лиц с дозой 1,0–2,0 Гр в возрастной группе 0–3 года уровень заболеваемости одноузловым зобом составил 66,4%, то в возрастной группе 4–10 лет он был в 1,4 раза выше и в 1,8 раза выше в возрастной группе 11 лет и старше.

Лица с дозой 2,0–5,0 Гр характеризовались теми же особенностями. Отмечено превышение уровня заболеваемости в 1,2 раза в возрастной группе 4–10 лет и в 1,8 раза в возрастной группе 11 лет и старше по отношению к возрастной группе 0–3 года.



У лиц с полученной дозой облучения более 5,0 Гр относительно низкий уровень заболеваемости одноузловым зобом был отмечен в возрастных группах 0–3 года и 4–10 лет в сравнении с возрастной группой 11 лет и старше.

Особый интерес в изучении роли радиационного фактора на формирование заболеваемости одноузловым зобом представляет динамика роста данной патологии в зависимости от пола и дозы облучения.

К окончанию периода наблюдения (1992–2008 гг.) у лиц женского пола с дозой облучения менее 1,0 Гр уровень заболеваемости был выше в 1,9 раза и в 1,5 раза в группе с дозой облучения 1,0–2,0 Гр, в сравнении с аналогичными показателями у лиц мужского пола. По мере увеличения дозы облучения происходило изменение соотношения показателей заболеваемости мужчин и женщин. Так, при дозе облучения 2,0–5,0 Гр уровень заболеваемости у обоих полов стал практически равным, а при дозе облучения более 5,0 Гр преобладал в 1,5 раза у мужчин.

Анализ результатов, представленных в табл. 8.10, показал, что в исследуемой когорте у лиц мужского и женского пола во всех возрастных группах имелись значимые оценки риска развития радиационно-обусловленного одноузлового зоба.

В возрастной группе 0–3 года у мужчин ERR составил 0,68 на 1,0 Гр (ДИ = 0,37÷0,98), что было статистически значимо ( $P < 0,05$ ) выше в сравнении с лицами женского пола (ERR — 0,19 на 1,0 Гр (ДИ = 0,05÷0,33)), т. е. практически в 3,5 раза. В то же время соотношение избыточного абсолютного риска между мужчинами и женщинами выражалось в пропорции 1,9 : 1,0 (EAR/10<sup>4</sup> чел.-лет-Гр у мужчин 9,61 (ДИ = 5,25÷13,96); EAR/10<sup>4</sup> чел.-лет-Гр у женщин 5,08 (ДИ = 1,43÷8,74)), однако статистическая значимость различий отсутствовала. Атрибутивные риски были: у мужчин — 40,5% на 1,0 Гр, у женщин — 16,0% на 1,0 Гр. Приведенные дан-

Таблица 8.10

Оценка радиационного риска одноузлового зоба

Возрастная группа	Модель	Пол	Оценка риска	ДИ (95%, Wald)	p	Атрибутивный риск, %
0–3 года	ERR	М	0,68	0,37÷0,98	<0,001	40,5
		Ж	0,19	0,05÷0,33	0,006	16,0
	EAR (случаи на 10 <sup>4</sup> чел.-лет-Гр)	М	9,61	5,25÷13,96	<0,001	
		Ж	5,08	1,43÷8,74	0,006	
4–10 лет	ERR	М	0,43	0,08÷0,78	0,015	30,1
		Ж	0,51	0,19÷0,83	0,002	33,8
	EAR (случаи на 10 <sup>4</sup> чел.-лет-Гр)	М	8,93	1,70÷16,16	0,015	
		Ж	15,77	5,83÷25,70	0,002	
11 лет и старше	ERR	М	0,33	0,05÷0,61	0,020	24,8
		Ж	0,44	0,09÷0,78	0,011	30,6
	EAR (случаи на 10 <sup>4</sup> чел.-лет-Гр)	М	16,14	2,62÷30,18	0,020	
		Ж	19,91	4,41÷35,42	0,011	

*Примечание.* Здесь и далее: ERR — избыточный относительный риск, EAR — избыточный абсолютный риск.

ные оценки рисков показывают, что у лиц женского пола относительный и атрибутивный риски ниже, чем у лиц мужского пола, ввиду более высокой спонтанной заболеваемости.

Особенностью возрастной группы 4–10 лет являлась практически одинаковая оценка относительного риска у лиц мужского и женского пола (ERR у мужчин — 0,43 на 1,0 Гр (ДИ = 0,08÷0,78), у женщин — 0,51 на 1,0 Гр (ДИ = 0,19÷0,83)). Соответственно атрибутивный риск составил у мужчин 30,1% и 33,8% на 1,0 Гр у женщин. Избыточный абсолютный риск был выше у женщин (EAR/10<sup>4</sup> чел.-лет-Гр — 15,77 (ДИ = 5,83÷25,70)), чем у мужчин (EAR/10<sup>4</sup> чел.-лет-Гр — 8,93 (ДИ = 1,70÷16,16)).

В возрастной группе 11 лет и старше также получены статистически значимые оценки избыточного относительного и абсолютного рисков развития одноузлового зоба. У лиц мужского пола ERR составил 0,33 на 1,0 Гр (ДИ = 0,05÷0,61), EAR/10<sup>4</sup> чел.-лет-Гр — 16,14 (ДИ = 2,62÷30,18), что соответствует атрибутивному риску 24,8% на 1,0 Гр. ERR у лиц женского пола был 0,44 на 1,0 Гр (ДИ = 0,09÷0,78) соответственно, EAR/10<sup>4</sup> чел.-лет-Гр — 19,91 (ДИ = 4,41÷35,42) и атрибутивный риск 30,6% на 1,0 Гр.

Многоузловой зоб чаще встречается у лиц пожилого возраста и женщин, а также к нему прослеживается некоторая генетическая предрасположенность. С годами в щитовидной железе прогрессирующе увеличивается число участков, обладающих патологически неравномерным или узловым ростом. В то же время среди детей Гомельской области, подвергшихся облучению в первые месяцы после катастрофы на ЧАЭС, начала прослеживаться устойчивая тенденция роста заболеваемости в молодом возрасте.

Уровень заболеваемости многоузловым зобом у лиц, получивших дозу облучения менее 1,0 Гр в возрастной группе 0–3 года составил 16,9‰, а в группах с дозой облучения 1,0–2,0 Гр — 13,3‰, 2,0–5,0 Гр — 18,8‰ и более 5,0 Гр — 50,7‰. При этом в группе лиц с дозой облучения более 5,0 Гр уровень заболеваемости был статистически значимо ( $P < 0,05$ ) выше, чем в группе лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр (рис. 8.7).

В возрастной группе 4–10 лет наблюдалось постепенное увеличение уровня заболеваемости многоузловым зобом с 14,1‰ у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр

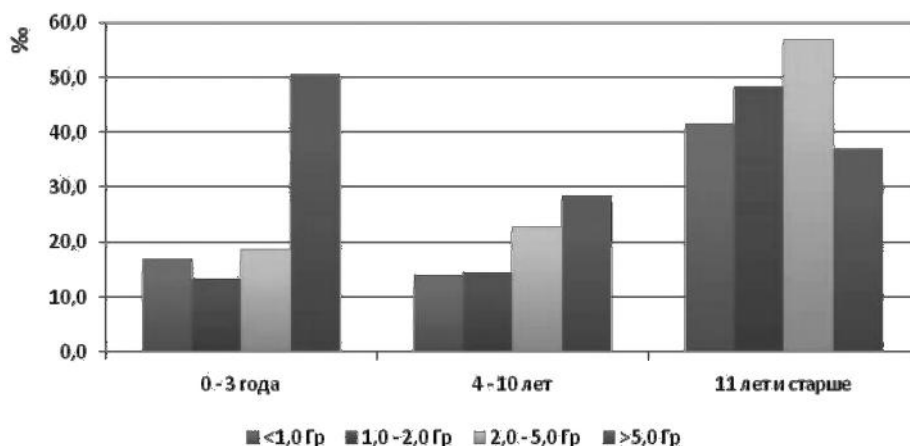


Рис. 8.7 Уровень заболеваемости многоузловым зобом в исследуемой когорте в зависимости от возраста на момент катастрофы и полученной дозы

до 28,6% у лиц с дозой облучения более 5,0 Гр (у лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр — 14,4% и 2,0–5,0 Гр — 22,9%).

Рост уровня заболеваемости многоузловым зобом с увеличением дозы облучения наблюдался и в старшей возрастной группе (11 лет и старше). Так, если уровень заболеваемости в группе лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр составил 41,7%, то в группе лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр он был 48,4%, а в группе лиц с дозой облучения 2,0–5,0 Гр — 56,9%.

Анализ показателей уровня заболеваемости многоузловым зобом между группами лиц с одинаковой дозой облучения в разных возрастах на момент катастрофы показал, что в старшей возрастной группе (11 лет и старше) наблюдался более высокий уровень заболеваемости по отношению к младшим возрастным группам (0–3 года, 4–10 лет). Так, в возрастной группе 11 лет и старше у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр уровень заболеваемости был выше в 2,5 раза, чем в возрастной группе 0–3 года, и в 3,0 раза выше, чем в возрастной группе 4–10 лет ( $P < 0,05$ ).

В возрастной группе 11 лет и старше уровень заболеваемости многоузловым зобом превышал более чем в три раза показатели в возрастных группах 0–3 года и 4–10 лет у лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр, однако статистическая значимость различий отсутствовала.

У лиц с дозой облучения 2,0–5,0 Гр уровень заболеваемости многоузловым зобом в возрастной группе 11 лет и старше был выше, чем в возрастной группе 0–3 года, в 3,0 раза и в 2,5 раза выше показателя возрастной группы 4–10 лет, в то же время эти различия были незначимыми.

Особый интерес в изучении роли радиационного фактора на формирование заболеваемости многоузловым зобом представляет динамика роста данной патологии в зависимости от пола и дозы облучения.

К окончанию периода наблюдения в группах лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр и более 5,0 Гр уровень заболеваемости многоузловым зобом у обоих полов был практически равный (соотношения заболеваемости мужчины/женщины составило 1,0 : 1,1). В группе с дозой облучения 2,0–5,0 Гр уровень заболеваемости преобладал у женщин в 4,9 раза, а в группе с дозой облучения менее 1,0 Гр в 1,6 раза у мужчин.

Неоднозначная картина зависимости «доза—эффект» прослеживалась при аутоиммунном тиреоидите (рис. 8.8).

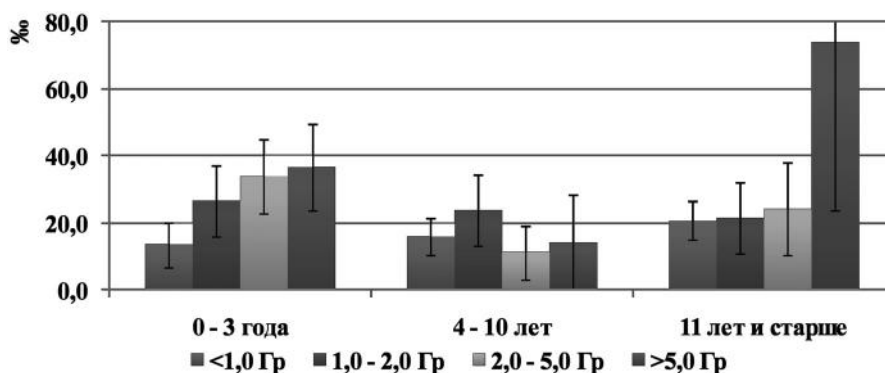


Рис. 8.8. Уровень заболеваемости АИТ в исследуемой когорте в зависимости от возраста на момент катастрофы и полученной дозы облучения

В возрастной группе 0–3 года происходил монотонный рост заболеваемости АИТ с увеличением дозы облучения. Так, у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр уровень заболеваемости составил 13,6‰, а у лиц с дозой облучения более 5,0 Гр достиг показателя 36,9‰.

Наибольший уровень заболеваемости АИТ в возрастной группе 4–10 лет был зарегистрирован у лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр (23,9‰), что в 1,5 раза выше, чем в группе с дозой облучения менее 1,0 Гр (16,1‰). У лиц с дозой облучения 2,0–5,0 Гр и более 5,0 Гр регистрировались единичные случаи заболевания.

В старшей возрастной группе (11 лет и старше) у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр уровень заболеваемости АИТ составил 20,8‰ и незначительно рос с увеличением дозы облучения. Соответственно у лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр он был 21,5‰, 2,0–5,0 Гр — 24,4‰ и более 5,0 Гр — 74,1‰, в то же время статистически значимые различия отмечены не были.

При анализе уровня заболеваемости АИТ у лиц с одинаковой дозой облучения в разных возрастных группах проследить определенные закономерности не представлялось возможным.

Сравнительный анализ уровня заболеваемости АИТ в зависимости от пола показал, что к окончанию периода наблюдения во всех дозовых группах у женщин уровень заболеваемости был выше, чем у мужчин. Показатель заболеваемости у женщин был выше в 5,1 раза в группе с дозой облучения менее 1,0 Гр, в 4,4 раза — в группе с дозой облучения 1,0–2,0 Гр, в 5,7 раза — в группе с дозой облучения 2,0–5,0 Гр и в 1,9 раза — в группе с дозой облучения более 5,0 Гр по сравнению с мужчинами.

Радиационно-эпидемиологическое исследование в отношении заболеваемости АИТ не позволяет сделать однозначное заключение о наличии зависимости «доза—эффект» (табл. 8.11). Только у мальчиков возрастной группы 0–3 года получены статистически значимые оценки радиационного риска. При этом ERR составил 0,73 на 1,0 Гр (ДИ = 0,017÷1,44), что соответствует атрибутивному риску 42,2%. EAR был 3,1 на 10<sup>4</sup> чел.-лет-Гр (ДИ = 0,25÷5,87).

Общепризнано, что воздействие радионуклидов йода на население в результате аварии на Чернобыльской АЭС вызвало рост заболеваемости РЩЖ.

Как видно из рис. 8.9, в возрастной группе 0–3 года уровень заболеваемости РЩЖ вырос с 16,9‰ у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр до 64,5‰ у лиц с дозой облучения более 5,0 Гр. При этом у лиц с дозой облучения более 5,0 Гр уровень заболеваемости был статистически значимо ( $P < 0,05$ ) выше, чем у лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр (17,7‰), а также имелось статистически значимое ( $P < 0,05$ ) превышение уровня заболеваемости по сравнению с лицами, получившими дозу облучения менее 1,0 Гр.

В возрастной группе 4–10 лет прослеживалась аналогичная ситуация, когда уровень заболеваемости РЩЖ у лиц с дозой облучения более 5,0 Гр составил 100,0‰ и был статистически значимо ( $P < 0,01$ ) выше, чем у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр (28,1‰), а также наблюдалось статистически значимое ( $P < 0,05$ ) превышение по сравнению с группой лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр (23,9‰). Уровень заболеваемости у лиц с дозой облучения 2,0–5,0 Гр (45,7‰) был выше, чем у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр и 1,0–2,0 Гр, однако статистическая значимость различий отсутствовала.

Рост заболеваемости РЩЖ с увеличением дозы облучения наблюдался и в возрастной группе 11 лет и старше. Если у лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр уровень

Таблица 8.11

## Оценка радиационного риска аутоиммунного тиреоидита

Возрастная группа	Модель	Пол	Оценка риска	ДИ (95%, Wald)	p	Атрибутивный риск, %
0–3 года	ERR	М	0,73	0,017÷1,44	0,045	42,2
		Ж	–0,002	–0,01÷0,06	>0,5	—
	EAR (случаев на 10 <sup>4</sup> чел.-лет-Гр)	М	3,1	0,25÷5,87	0,03	—
		Ж	—	—	—	—
4–10 лет	ERR	М	–0,05	–0,09÷–0,023	<0,001	—
		Ж	–0,04	–0,05÷–0,04	<0,001	—
	EAR (случаев на 10 <sup>4</sup> чел.-лет-Гр)	М	—	—	—	—
		Ж	—	—	—	—
11 лет и старше	ERR	М	–0,07	–0,19 ÷ 0,06	0,294	—
		Ж	0,02	–0,18 ÷ 0,14	>0,5	—
	EAR (случаев на 10 <sup>4</sup> ч-лет-Гр)	М	—	—	—	—
		Ж	—	—	—	—

заболеваемости составил 25,6‰, то у лиц с дозой облучения 1,0–2,0 Гр — 26,9‰, 2,0–5,0 Гр — 32,5‰ и более 5,0 Гр — 37,0‰. Существенной особенностью данной возрастной группы является гораздо меньшая зависимость уровня заболеваемости от полученной дозы облучения.

При анализе возрастных особенностей заболеваемости РЩЖ у лиц с одинаковой дозой облучения отмечался более высокий уровень заболеваемости в младших возрастных группах (0–3 года и 4–10 лет) при высоких дозах облучения.

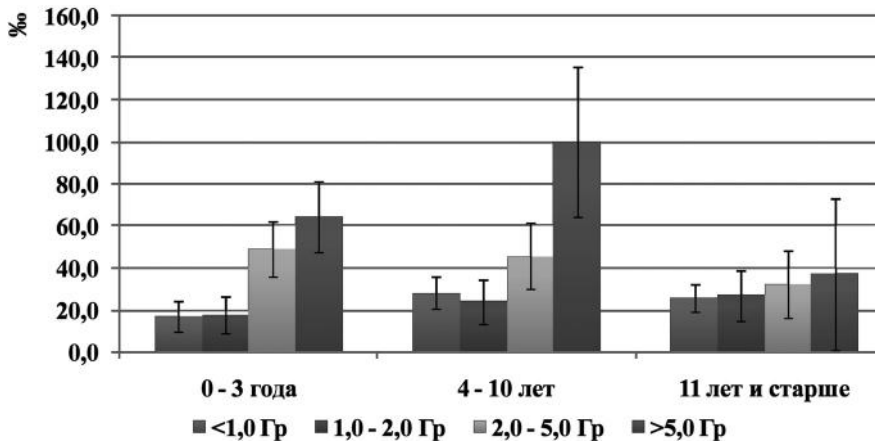


Рис. 8.9. Уровень заболеваемости РЩЖ в исследуемой когорте в зависимости от возраста на момент катастрофы и полученной дозы облучения

У лиц с дозой облучения менее 1,0 Гр и 1,0–2,0 Гр выраженных различий по возрасту не наблюдалось, тогда как у лиц с дозой облучения 2,0–5,0 Гр в возрасте 11 лет и старше уровень заболеваемости РЩЖ был ниже в 1,5 раза, чем в возрастной группе 0–3 года, и в 1,4 раза по сравнению с возрастной группой 4–10 лет. У лиц с дозой облучения более 5,0 Гр уровень заболеваемости в старшей возрастной группе (11 лет и старше) был в 1,7 раза ниже, чем возрастной группе 0–3 года, и в 2,7 раза ниже, чем в возрастной группе 4–10 лет.

В Республике Беларусь соотношение числа заболевших РЩЖ мужчин и числа заболевших женщин в 2004 г. составило 0,2 : 1,0.

В исследуемой когорте соотношение уровня заболеваемости РЩЖ мужчин и женщин к окончанию периода наблюдения (2004 г.) в группах с дозой облучения менее 1,0 Гр составило 1,0 : 1,3; с дозой облучения 1,0–2,0 Гр — 1,6 : 1,0; с дозой облучения 2,0–5,0 Гр — 1,1 : 1,0; с дозой облучения более 5,0 Гр — 1,1 : 1,0.

Динамика уровня заболеваемости РЩЖ имела идентичный характер роста у обоих полов и отсутствовала статистическая значимость различий во всех дозовых группах.

Анализ результатов, представленных в табл. 8.12, показал, что в исследуемой когорте у лиц мужского и женского пола во всех возрастных группах имелись значимые оценки риска развития радиационно-обусловленного РЩЖ.

В возрастной группе 0–3 года у мужчин ERR составил 11,59 на 1,0 Гр (ДИ = 6,42÷16,76), что в 1,6 раза выше, чем у лиц женского пола (ERR — 7,46 на 1,0 Гр (ДИ = 3,56÷11,37)), однако статистическая значимость различий отсутствовала. Соотношение избыточного абсолютного риска между мужчинами и женщинами выражалось в пропорции 1,4 : 1,0 (EAR/10<sup>4</sup> чел.-лет-Гр у мужчин — 7,69 (ДИ = 4,26÷11,11), EAR/10<sup>4</sup> чел.-лет-Гр у женщин — 5,65 (ДИ = 2,70÷8,61)). Атрибутивные риски были: у мужчин — 92,1% на 1,0 Гр, у женщин — 88,2% на 1,0 Гр.

Таблица 8.12

Оценка радиационного риска рака щитовидной железы

Возрастная группа	Модель	Пол	Оценка риска	ДИ (95%, Wald)	<i>P</i>	Атрибутивный риск, %
0–3 года	ERR	М	11,59	6,42÷16,76	<0,001	92,1
		Ж	7,46	3,56÷11,37	<0,001	88,2
	EAR (случаи на 10 <sup>4</sup> чел.-лет-Гр)	М	7,69	4,26÷11,11	<0,001	
		Ж	5,65	2,70÷8,61	<0,001	
4–10 лет	ERR	М	15,62	8,61÷22,63	<0,001	94,0
		Ж	5,37	1,76÷8,98	0,004	84,3
	EAR (случаи на 10 <sup>4</sup> чел.-лет-Гр)	М	17,62	9,71÷25,53	<0,001	
		Ж	8,55	2,81÷14,28	0,004	
11 лет и старше	ERR	М	4,81	0,64÷8,97	0,024	82,8
		Ж	8,32	3,88÷12,75	<0,001	89,3
	EAR (случаи на 10 <sup>4</sup> чел.-лет-Гр)	М	7,01	0,93÷13,08	0,024	
		Ж	21,43	10,00÷32,86	<0,001	

Как и в возрастной группе 0–3 года, в возрастной группы 4–10 лет оценка относительного риска у лиц мужского пола ( $ERR = 15,62$  на  $1,0$  Гр ( $ДИ = 8,61 \div 22,63$ )) была в 2,9 раза выше, чем у лиц женского пола ( $ERR = 5,37$  на  $1,0$  Гр ( $ДИ = 1,76 \div 8,98$ )). Избыточный абсолютный риск у мужчин составил  $17,62$  на  $10^4$  чел.-лет-Гр ( $ДИ = 9,71 \div 25,53$ ), что в 2,1 раза выше, чем у женщин ( $EAR/10^4$  чел.-лет-Гр —  $8,55$  ( $ДИ = 2,81 \div 14,28$ )). Соответственно атрибутивный риск у мужчин —  $94,0\%$  и  $84,3\%$  на  $1,0$  Гр у женщин.

В отличие от младших возрастных групп в возрастной группе 11 лет и старше оценки избыточного относительного, абсолютного и атрибутивного рисков развития РШЖ были выше у лиц женского пола. Так, избыточный относительный риск у женщин ( $8,32$  на  $1,0$  Гр ( $ДИ = 3,88 \div 12,75$ )) был в 1,7 раза выше, чем у мужчин ( $4,81$  на  $1,0$  Гр ( $ДИ = 0,64 \div 8,97$ )).  $EAR/10^4$  чел.-лет-Гр у лиц женского пола составил  $21,43$  ( $ДИ = 10,00 \div 32,86$ ), что в 3,1 раза выше, чем у лиц мужского ( $7,01$  на  $10^4$  чел.-лет-Гр ( $ДИ = 0,93 \div 13,08$ )). Аtribuтивный риск у женщин ( $89,3\%$  на  $1,0$  Гр) также был выше, чем у мужчин ( $82,8\%$  на  $1,0$  Гр).

Рассчитанные значения избыточного относительного риска у мальчиков были подвержены модифицирующему влиянию возраста, при этом максимальные оценки отмечены в младших возрастных группах (0–3 года и 4–10 лет). В женской части когорты не отмечалось выраженной дифференциации относительного риска в зависимости от возраста. Особенностью данной патологии является крайне высокие оценки атрибутивного риска, составляющие от  $82,8$  до  $94,0\%$ .

В виду малого количества случаев заболевания аденомой ШЖ в младших возрастных группах (0–3 года, 4–10 лет) и единственного случая в старшей возрастной группе (11 лет и старше) для изучения роли радиационного фактора в развитии данной патологии в зависимости от пола, дозы облучения и возраста на момент катастрофы были объединены 2 возрастные группы (0–3 года, 4–10 лет), а старшая возрастная группа не рассматривалась.

К окончанию периода наблюдения у лиц женского пола уровень заболеваемости аденомой ШЖ был выше в 5,1 раза в группе с дозой облучения менее  $1,0$  Гр и в 1,1 раза в группе с дозой облучения более  $5,0$  Гр, чем у лиц мужского пола. В то же время у лиц мужского пола уровень заболеваемости был выше в группе с дозой облучения  $1,0$ – $2,0$  Гр в 2,0 раза и в 1,1 раза в группе с дозой облучения более  $2,0$ – $5,0$  Гр.

Аденома ШЖ является достаточно редкой патологией, встречающейся в исследуемой когорте преимущественно у лиц, облученных в раннем детском возрасте (0–3 года и 4–10 лет). При этом во всех дозовых интервалах динамика развития у мужчин и женщин примерно одинакова.

Для увеличения статистической мощности оценка радиационного риска аденомы ШЖ проведена без стратификации данных по полу.

Анализ представленных в табл. 8.13 результатов показал, что имелись значимые оценки относительного, абсолютного и атрибутивного рисков в возрастных группах 0–3 года и 4–10 лет.

В возрастной группе 0–3 года они составили:  $ERR = 2,42$  на  $1,0$  Гр ( $ДИ = 1,11 \div 3,72$ ),  $EAR/10^4$  чел.-лет-Гр —  $2,80$  ( $ДИ = 1,29 \div 4,32$ ), атрибутивный риск —  $70,8\%$  на  $1,0$  Гр.

Для возрастной группы 4–10 лет оценки рисков сопоставимы с возрастной группой 0–3 года и не имели статистически значимых различий.  $ERR$  был  $2,87$  на



Оценка радиационного риска аденомы щитовидной железы

Возрастная группа	Модель	Оценка риска	ДИ (95%, Wald)	<i>P</i>	Атрибутивный риск, %
0–3 года	ERR	2,42	1,11÷3,72	<0,001	70,8
	EAR (случаи на 10 <sup>4</sup> чел.-лет-Гр)	2,80	1,29÷4,32	<0,001	
4–10 лет	ERR	2,87	0,94÷4,81	0,004	74,2
	EAR (случаи на 10 <sup>4</sup> чел.-лет-Гр)	4,33	1,42÷7,25	0,004	

1,0 Гр (ДИ = 0,94÷4,81), EAR/10<sup>4</sup> чел.-лет-Гр — 4,33 (ДИ = 1,42÷7,25), атрибутивный риск — 74,2% на 1,0 Гр.

***Цитологические особенности тироцитов при заболеваниях щитовидной железы у населения Республики Беларусь, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС***

Известно, что ЩЖ самый кровоснабжаемый орган, а клетки ЩЖ имеют йодные насосы, с помощью которых происходит транспорт ионов йода из крови в ткань ЩЖ. Следовательно, в послеаварийный период имело место накопление радиоизотопов йода в ЩЖ, что могло способствовать возникновению патологических изменений тироцитов. К числу таких ожидаемых цитопатологических эффектов, затрагивающих клеточные ядра, следует в первую очередь отнести межъядерные хроматиновые мосты и «хвостатые» ядра — остатки разорвавшихся мостов (Kravtsov V.Yu. et al., 2000).

Аномалии ядер в виде межъядерных хроматиновых мостов, а также разорвавшихся мостов — «хвостатых ядер» формируются из дицентрических хромосом, которые являются маркерами влияния радиационных факторов (Awa A., 2003). Учитывая низкий митотический индекс тироцитов в щитовидной железе (Богданова Т.Н. и др., 2000), тем более следует ожидать сохранения на высоком уровне частоты встречаемости тироцитов с кариопатологиями, которые были индуцированы радиоактивным йодом. Именно поэтому большой интерес представляет изучение аномалий ядер типа межъядерных хроматиновых мостов, остатков разорвавшихся мостов — «хвостатых» ядер в клеточных популяциях фолликулярного эпителия ЩЖ у населения, проживающего в зоне выпадения радиоактивных изотопов йода, образовавшихся в первые месяцы после аварии на ЧАЭС.

В настоящей главе представлены результаты исследований аномалий ядер в тироцитах при одноузловых и многоузловых зобах, а также при папиллярных раках щитовидной железы у жителей Гомельской области, которые в детском и подростковом возрасте оказались на территориях выпадения радионуклидов в первые месяцы после аварии на ЧАЭС.

Цитологические исследования проводились в мазках из тонкоигольных аспирационных биоптатов узлов ЩЖ. Цитологические препараты получали стандартным способом аналогично, как и мазки крови. Мазки высушивали, фиксировали раствором Лейшмана, затем докрашивали азур 2-эозином по Романовскому. От каждого

пропунктированного пациента получалось от 2 до 5 цитологических препаратов. Микроскопирование проводили под иммерсией ( $\times 1000$ ) и только в мазках, имевших информативный материал. Частоту встречаемости тироцитов с аномалиями ядер (межъядерными хроматиновыми мостами и «хвостатыми» ядрами — разорвавшимися мостами) определяли на 500–1000 просчитанных А-клеток фолликулярного эпителия.

Морфологические аномалии типа хроматиновых мостов в тироцитах обнаруживались преимущественно в двуядерных клетках, реже — между клетками, входящими в состав клеточных кластеров. Они представляли собой хроматиновые тяжи, окруженные мембраной, которые соединяли ядра между собой.

Микрофотоснимки наиболее типичных видов межъядерных мостов, которые мы наблюдали в пунктатах при узловом зобе и при раке ЩЖ, представлены на рис. 8.10, см. цветную вкладку.

На рис. 8.10, *а* представлен цитологический препарат рака ЩЖ, где хорошо определяется комплекс клеток в форме клеточного кластера. Ядра клеток фолликулярного эпителия умеренно гиперхромны, границы между клетками определяются нечетко. Хорошо дифференцируется неравномерной толщины тяж между двумя ядрами тироцитов, который представляет собой мост сложного строения. На рис. 8.10, *б* представлен цитологический препарат одноузлового зоба, где на фоне жидкого коллоида также определяется клеточный кластер. Между двумя ядрами тироцитов овальной формы расположен мост сложного строения, ширина которого прогрессивно уменьшается по направлению от одного ядра к другому.

На рис. 8.10, *в* представлен цитологический препарат многоузлового узлового зоба, где в остатках фолликула ЩЖ определяется мост простого строения.

На рис. 8.10, *г* цитологический препарат рака ЩЖ, окрашенный красителем, специфичным к ДНК (этидиум бромид). Ядра клеток фолликулярного эпителия и хромосомный мост флюоресцируют оранжевым цветом.

Наряду с межъядерными хроматиновыми мостами, которые непрерывно соединяли ядра, в исследуемом материале наблюдались разорвавшиеся мосты — так называемые «хвостатые ядра»

Известно, что «хвостатые ядра», так же как и мосты, формируются в результате патологических митозов с мостами с тем отличием, что межъядерный мост не сохраняется, а разрывается, при этом «хвосты» ядер имеют большую морфологическую схожесть с межъядерными мостами (Прокофьева-Бельговская А.А., 1961; Gisselsson D., 2000; Кузоватов С.Н. и др., 2000).

В исследуемом материале «хвостами» ядер тироцитов считались также морфологические аномалии интерфазных ядер, которые визуально реализовывались в виде тонкого выроста из ядра в цитоплазму клетки (рис. 8.11, *а*, см. цветную вкладку). Иногда такой вырост завершался расширением тела «хвоста» в виде овального или круглого микроядра на его конце (рис. 8.11, *в*, *г*). Цвет, структура хроматина и интенсивность окрашивания «хвостов», как правило, соответствовали аналогичным характеристикам ядер клеток, в которых они наблюдались. «Хвостатые» ядра встречались преимущественно в одно- и двуядерных клетках. Определялись также аномально длинные «хвосты», длина которых превышала диаметр ядра клетки в наибольшем измерении (рис. 8.11, *б*). В целом «хвостатые» ядра, как и хромосомные

мости, можно условно подразделить на простые и сложные, а сложные — на «хвостатые» ядра с дополнительными структурными комплексами и без них.

Частота микроядер в клеточной популяции является маркером уровня мутационного давления. Известно, что микроядра формируются в результате патологических митозов с отставаниями ацентрических фрагментов и (или) целых хромосом (или их групп) в ана-телофазе митозов. На подсчете относительной частоты встречаемости клеток с микроядрами базируется микроядерный тест, который широко используется в практике для выявления степени мутагенности факторов различной природы. Образование структур, имитирующих микроядра, также наблюдается при апоптозе клеток, но при этом формируются множественные «микроядра» (апоптотические тела). Поэтому в наших исследованиях множественные микроядра в клетках с признаками дегенерации не учитывались.

Микроядра в тироцитах по цвету, структуре хроматина и интенсивности его окрашивания, как правило, соответствовали аналогичным свойствам ядер тироцитов, в которых они наблюдались. Размеры микроядер тироцитов, как правило, не превышали одной четверти площади основного ядра, а абсолютные размеры (диаметры) микроядер в тироцитах варьировали от 0,5 до 3 мкм. Форма микроядер в тироцитах, как правило, была круглой или овальной (рис. 8.12, *а*, см. цветную вкладку). Значительно чаще микроядра наблюдались в одноядерных клетках, хотя встречались и многоядерные тироциты с микроядрами. Часто встречались микроядра, тесно примыкающие к основному ядру (рис. 8.12, *б*), но без связи с ним. При этом случаи с наложением из анализа исключались.

Особый интерес представляло обнаружение только у пациентов из Гомельской области, пострадавших в йодный период (апрель—май 1986 г.) Чернобыльской катастрофы, гигантских межъядерных мостов. В фолликулярном эпителии среди клеток с мостами в примерно в 15% случаев выявлялись мосты аномально большой длины (20—50 мкм). Такой мост мог начинаться из ядра тироцита с одной стороны кластера и заканчиваться в ядре другого тироцита, расположенного в другом участке того же кластера (рис. 8.13, *а*, см. цветную вкладку). Гигантские мосты наблюдались, как правило, в кластерах из 7—20 клеток, хотя в ряде случаев мы наблюдали отдельно лежащие одноядерные клетки, ядра которых также были связаны между собой аномально длинным хроматиновым мостом. Гигантские мосты имели меньшую толщину, чем обычные. Иногда в кластерах клеток, сохранивших в цитологических мазках объемную структуру (в так называемых клеточных блоках), было очевидно, что гигантский мост мог располагаться над или под соседними клетками, а сами клетки, ядра которых эти мосты соединяли, были весьма отдалены друг от друга (рис. 8.13, *б*). Следует отметить, что подобного строения мосты обнаруживались и в гистологических препаратах.

Наиболее вероятно, что рост фолликулов ЩЖ и накопление в них коллоида при низкой митотической активности в фолликулярном эпителии ЩЖ способствовали тому, что мосты, образованные дицентриками, растягивались медленно и длительно. Таким образом, можно предположить, что гигантские мосты — это маркеры отдаленных лучевых воздействий и, возможно, они были индуцированы в йодный период Чернобыльской аварии (в момент «йодного удара»). Важно отметить, что гигантские мосты гораздо реже встречались при папиллярных раках ЩЖ, чем при одноузловом зобе.

Весьма важным установленным фактом явилось и то, что гигантские мосты в фолликулярном эпителии наблюдались только лишь в мазках материала из зобов и рака ЩЖ у пациентов из Гомельской области. Ни у одного из пациентов группы сравнения из Ленинградской области не было зарегистрировано ни одного случая выявления тироцитов с гигантскими межъядерными мостами. Поскольку критическим фактом, отличающим гомельскую группу от ленинградской, является факт радиационного воздействия в анамнезе, по-видимому, тироциты с гигантскими межъядерными мостами, могут рассматриваться как радиоспецифические цитологические маркеры.

Поскольку наш основной интерес был сфокусирован на исследовании аномалий морфологии ядер тироцитов, мы сочли возможным наши цитологические исследования определить как кариопатологические.

Далее будут представлены данные о частотах встречаемости всех рассмотренных вариантов кариопатологий тироцитов при одноузловых зобах, при многоузловых зобах и при папиллярном раке ЩЖ. Сначала проанализируем частоты встречаемости межъядерных мостов, затем «хвостатых» ядер, микроядер и, наконец, ядерных протрузий. Такой порядок в изложении представляется логичным, поскольку мосты и «хвостатые ядра» имеют общий генез. Микроядра также являются продуктом завершенных патологических митозов, чего нельзя сказать о ядерных протрузиях. Гигантские межъядерные мосты анализировались в общей совокупности с межъядерными мостами.

**АНОМАЛИИ ЯДЕР ТИРОЦИТОВ ПРИ ОДНОУЗЛОВОМ ЗОБЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.** При изучении одноузловых зобов группу исследования составили 25 человек с диагнозом одноузловой зоб из Гомельской области. Принципиально важно отметить, что все пациенты из этой группы (11 мальчиков и 14 девочек) были облучены в детском и подростковом возрасте в апреле-мае 1986 г. в результате аварии на ЧАЭС. В 1986 г. после аварии на ЧАЭС всем 25 пациентам было проведено измерение мощности экспозиционной дозы над ЩЖ. Расчетная поглощенная доза облучения в группе варьировала от 0,2 Гр до 2,3 Гр и в среднем составила 1,2 Гр. Средний возраст на момент аварии в группе гомельских пациентов составил  $8,9 \pm 1,7$  года. Средний срок реализации заболевания ЩЖ с формированием одноузлового зоба в обследованной группе составил  $13,8 \pm 1,8$  года. В это время (в среднем через 13 лет) и были проведены диагностические пункции узлов ЩЖ. Группу сравнения в исследованиях одноузловых зобов составили пациенты из Ленинградской области. Все они также были пропунктированы по поводу одноузлового зоба, но в отличие от пациентов гомельской группы не имели в анамнезе фактов каких-либо радиационных воздействий, за исключением медицинских диагностических. Средний возраст пациентов группы сравнения составил 45 лет (от 21 до 63 лет), из них женщин было 18, а мужчин — 7 человек. Все цитологические заключения соответствовали цитологической картине коллоидного узлового зоба.

На рис. 8.14 представлены особенности распределения пациентов из Гомельской и Ленинградской областей по показателю «частота встречаемости тироцитов с межъядерными «хромосомными мостами»».

В группе пациентов из Ленинградской области тироциты с мостами встречались редко — только в 20,0% случаев. При этом максимальная частота встречаемости тироцитов с мостами в этой группе достигала лишь 4,0%. Средняя частота

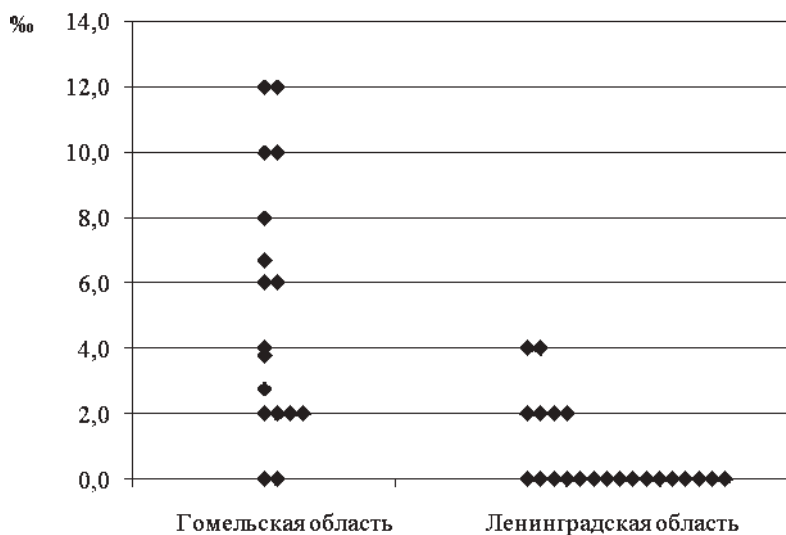


Рис. 8.14. Распределения пациентов с одноузловыми зобами из Гомельской и Ленинградской областей по показателю «частота встречаемости тироцитов с межъядерными хромосомными мостами»

встречаемости тироцитов с мостами в группе из Ленинградской области составила  $1,12 \pm 0,28\%$ .

У пациентов из Гомельской области тироциты с мостами были выявлены в 80,0% случаев. При этом максимальная частота встречаемости тироцитов с мостами у одного отдельно взятого пациента достигала 12,0%, средняя величина показателя «частота тироцитов с мостами» была статистически значимо выше ( $Z = 4,137$ ,  $P = 0,0 \dots 01$ ), чем у пациентов группы сравнения, и составила  $5,25 \pm 0,97\%$ .

Кроме того, у 29,0% пациентов из Гомельской области были отмечены мосты, имевшие аномальную длину, тогда как в группе сравнения аналогичных мостов не наблюдалось.

В отличие от показателя «частота встречаемости тироцитов с межъядерными хромосомными мостами» показатель «частота встречаемости тироцитов с «хвостатыми» ядрами» колебался в несколько большем диапазоне: от 0,0 до 18,9% в гомельской группе и от 0,0 до 8,0% в группе сравнения из Ленинградской области (рис. 8.15). Средняя величина данного показателя в гомельской группе составила  $7,84 \pm 1,11\%$ , что было статистически значимо выше ( $Z = 3,913$ ,  $P = 0,0 \dots 01$ ), чем в группе сравнения, —  $2,27 \pm 0,56\%$  (при этом в 30% случаев тироциты с хвостами выявлены не были).

Частота встречаемости тироцитов с микроядрами (рис. 8.16) в пунктатах узловых образований при одноузловом зобе у пациентов из Гомельской области составила в среднем  $1,84 \pm 0,52\%$  (при этом у 50% обследованных они вообще выявлены не были), а у пациентов группы сравнения данный морфологический параметр был ниже —  $0,64 \pm 0,24\%$  ( $Z = 1,924$ ,  $P = 0,054$ ). Следует отметить, что в этой группе в 80% случаев тироциты с микроядрами также выявлены не были.



Таким образом, представленные выше результаты свидетельствуют о том, что клеточные популяции тироцитов одноузловых зобов, у пострадавших в результате «йодного удара» после аварии на ЧАЭС, имеют часто встречающиеся кариопатологические изменения: межъядерные хроматиновые мосты, «хвостатые» ядра и микроядра. Статистически значимая повышенная частота встречаемости тироцитов с аномальными ядрами в группе пациентов из Гомельской области отмечается по всему исследованному спектру кариопатологий.

**АНОМАЛИИ ЯДЕР ТИРОЦИТОВ ПРИ МНОГОУЗЛОВОМ ЗОБЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.** При изучении многоузловых зобов исследуемую группу составили 20 человек с диагнозом многоузловой зоб из Гомельской области. Пациенты из этой группы также были облучены в детском и подростковом возрасте в апреле-мае 1986 г. в результате аварии на ЧАЭС. Им также было проведено измерение мощности экспозиционной дозы над ЩЖ. Расчетная поглощенная доза облучения в группе варьировала от 0,2 Гр до 2,3 Гр и в среднем составила 1,2 Гр. Средний возраст на момент аварии в группе гомельских пациентов составил  $8,9 \pm 1,7$  года. Средний срок реализации заболевания ЩЖ с формированием многоузлового зоба в обследованной группе составил  $13,8 \pm 1,8$  года. В это время (в среднем через 13 лет) и были проведены диагностические пункции узлов ЩЖ. Группу сравнения, как и в случае с изучением одноузловых зобов, составили 18 пациентов из Ленинградской области. Все они также были пропунктированы по поводу многоузлового зоба, но в отличие от пациентов гомельской группы не имели в анамнезе фактов каких-либо радиационных воздействий, за исключением медицинских диагностических процедур. Средний возраст пациентов группы сравнения составил 42 года (от 21 до 60 лет), из них женщин было 10, а мужчин — 8 человек.

Распределения пациентов из Гомельской и Ленинградской областей по показателю «частота встречаемости тироцитов с межъядерными хромосомными мостами» представлено на рис. 8.13.

Как следует из рис. 8.17, у пациентов из Гомельской области частота встречаемости тироцитов с мостами колебалась от 0,0 до 10,0%, что в среднем составило  $4,17 \pm 0,95\%$ . Такие изменения ядер тироцитов отсутствовали в данной группе в 25,0% случаев.

В то же время в группе сравнения тироциты с мостами были выявлены лишь в 16,7% случаев при максимальной частоте встречаемости у одного отдельно взятого пациента в 4%. Различия между сравниваемыми группами было статистически значимым ( $Z = 3,910$ ,  $P = 0,0 \dots 01$ ).

Следует отметить, что в группе больных из Гомельской области с диагнозом многоузловой зоб гигантские мосты были определены в 35,0% случаев, в то время как у пациентов из группы сравнения аналогичные ядерные аномалии вообще не наблюдались.

Как видно из рис. 8.18, у всех пациентов из Гомельской области были обнаружены тироциты с «хвостатыми» ядрами. При этом величина параметра варьировала от 2,0 до 14,0 %, а средняя частота встречаемости составила  $6,20 \pm 1,11\%$ . В группе сравнения тироциты с «хвостатыми» ядрами были выявлены лишь в 35,0% случаев, максимальная частота встречаемости составила 4,0%, среднее значение —  $1,13 \pm 0,37\%$ , что было значимо ниже в сравнении с гомельской группой ( $Z = 4,892$ ,  $P = 0,0 \dots 01$ ).



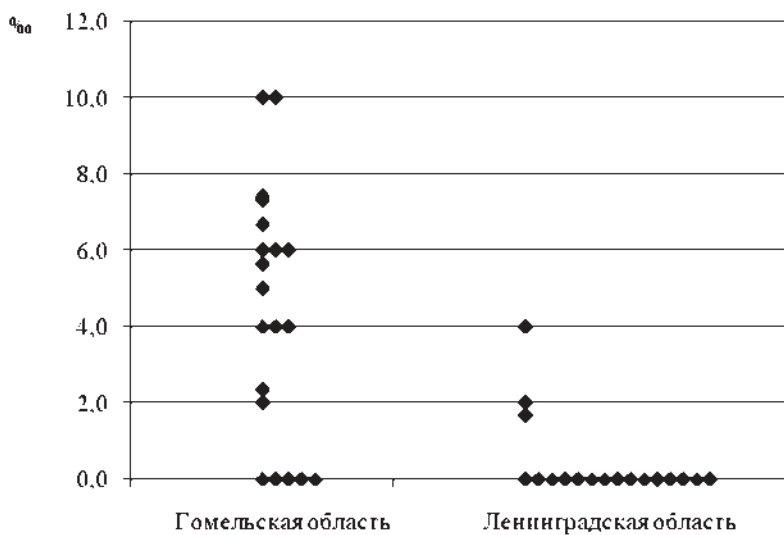


Рис. 8.17. Распределения пациентов с многоузловыми зубами из Гомельской и Ленинградской областей по показателю «частота встречаемости тироцитов с межъядерными хромосомными мостами»

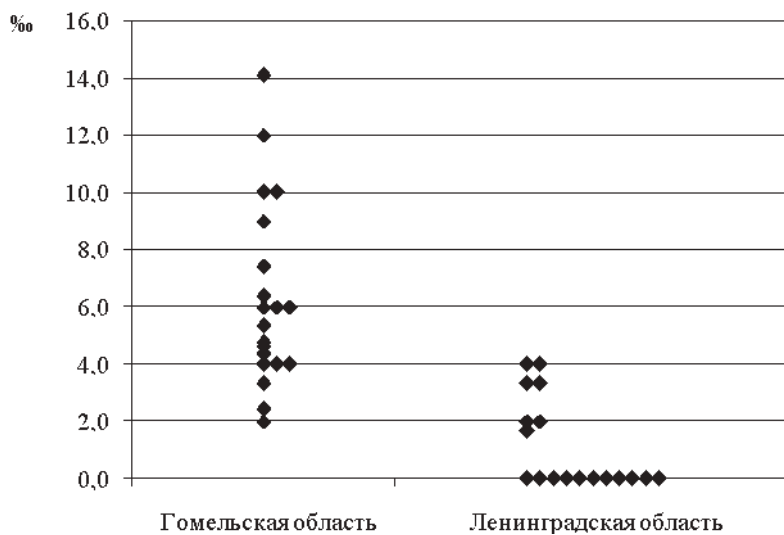


Рис. 8.18. Распределения пациентов с многоузловыми зубами из Гомельской и Ленинградской областей по показателю «частота встречаемости тироцитов с «хвостатыми» ядрами»

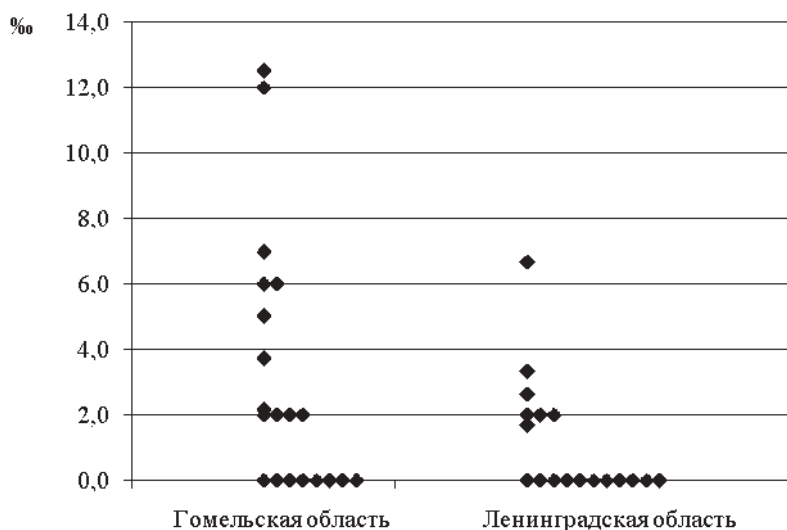


Рис. 8.19. Распределения пациентов с многоузловыми зобами из Гомельской и Ленинградской областей по показателю «частота встречаемости тироцитов с микроядрами»

Распределение пациентов Гомельской группы и группы сравнения по признаку «частота встречаемости тироцитов с микроядрами» представлено на рис. 8.19. У пациентов из Гомельской области этот морфологический признак был зафиксирован в 50,0% случаев, причем максимальная частота встречаемости тироцитов с микроядрами составила 12,8%, а среднее значение —  $3,12 \pm 0,87\%$ .

В то же время у пациентов с многоузловыми зобами из группы сравнения в 65,0% случаев тироциты с микроядрами обнаружены не были максимальная частота встречаемости у одного отдельно взятого пациента составила 6,8%, среднее значение —  $1,13 \pm 0,42\%$ . Разница между пациентами сравниваемых групп проявилась на уровне тенденции ( $Z = 1,721$ ;  $P = 0,085$ ).

Таким образом, результаты, представленные выше, указывают на то, что клеточные популяции тироцитов многоузловых зобов ЩЖ у пациентов из Гомельской области, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, как и в случаях с одноузловыми зобами, отличаются повышенной частотой аномалий ядер в виде межъядерных мостов и «хвостатых» ядер. При этом частоты встречаемости тироцитов с микроядрами статистически значимо не отличаются друг от друга.

**АНОМАЛИИ ЯДЕР ТИРОЦИТОВ ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.** Для кариопатологических исследований были выбраны только гистологически подтвержденные случаи рака. При изучении рака ЩЖ исследования проводили в двух группах пациентов. Первую группу составили 35 пациентов из Гомельской области. Все пациенты из этой группы были облучены в детском и подростковом возрасте в апреле-мае 1986 г. в результате аварии на ЧАЭС. В 1986 г. после аварии на ЧАЭС всем 35 пациентам было проведено измерение мощности экспозиционной дозы над ЩЖ. Расчетная поглощенная доза облучения в группе варьировала от 0,2 Гр до 2,3 Гр и в среднем составила 1,2 Гр. Средний возраст на момент аварии

в группе гомельских пациентов составил  $8,9 \pm 1,7$  лет. Средний срок реализации заболевания раком в обследованной группе составил  $13,8 \pm 1,8$  лет. В это время (в среднем через 13 лет) и были проведены диагностические пункции узлов ЩЖ. Цитологические исследования проводились ретроспективно в 2008–2009 гг. в препаратах архива Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», (г. Гомель, Республика Беларусь). Группу сравнения составили 25 пациентов из Ленинградской области, проходивших лечение в ФГУ НИИ онкологии МЗ РФ им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий (Санкт-Петербург) с патогистологически установленными диагнозами папиллярного рака ЩЖ. В отличие от пациентов гомельской группы пациенты группы сравнения не имели в анамнезе фактов каких-либо радиационных воздействий, за исключением медицинских диагностических. Средний возраст пациентов группы сравнения составил 45 лет (от 21 до 63 лет), из них женщин было 16, мужчин — 9 человек.

На рис. 8.20 представлены особенности распределения пациентов Гомельской и Ленинградской групп по частоте встречаемости тироцитов с межъядерными мостами.

У пациентов из Гомельской области тироциты с мостами определялись в 88,9% случаев, максимальная частота показателя достигала 15,8‰, среднее значение составило  $4,69 \pm 0,69$ ‰. В 65% случаев частоты встречаемости тироцитов с мостами в данной группе пациентов превышала 2‰.

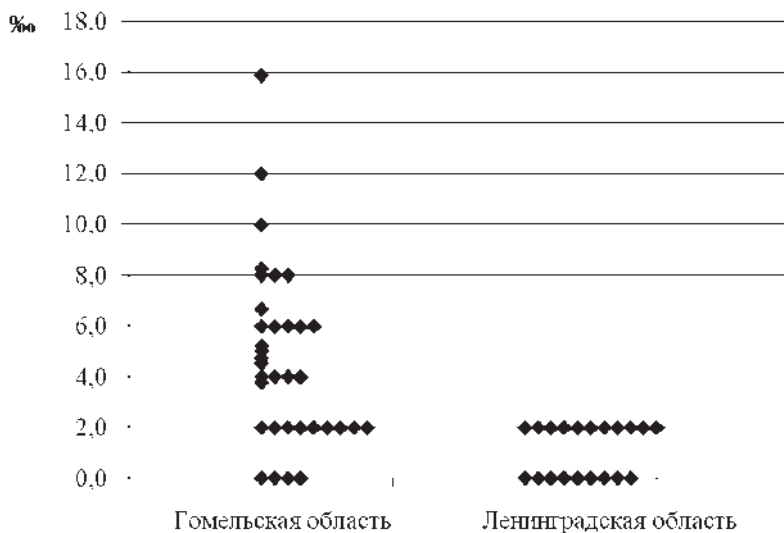


Рис. 8.20. Распределения пациентов из Гомельской и Ленинградской областей по показателю «частота встречаемости тироцитов с межъядерными хромосомными мостами»

В группе больных из Ленинградской области данный параметр определялся в 55% случаев и не превышал 2‰, среднее значение составило  $1,10 \pm 0,23\%$ . Разница между сравниваемыми группами была статистически высокозначимой ( $Z = 4,309$ ;  $P = 0,0 \dots 01$ ).

Распределение по показателю частота встречаемости тироцитов с «хвостатыми» ядрами в группах пациентов с папиллярными раками ЩЖ Гомельской и Ленинградской областей представлено на рис. 8.21. Признак «частота встречаемости тироцитов с «хвостатыми» ядрами» в гомельской группе варьировал от 0 до 41‰. Средняя величина данного показателя составила  $12,40 \pm 1,82\%$ , а в группе сравнения —  $3,68 \pm 0,39\%$ . Различия между этими группами были статистически значимыми ( $Z = 3,016$ ;  $P = 0,003$ ). Следует отметить, что этот морфологический параметр был выявлен лишь в 10% случаев в когорте пациентов из Ленинградской области.

Распределение пациентов изучаемых групп по показателю «частота встречаемости тироцитов с микроядрами» отображено на рис. 8.22. Как видно из рисунка, максимальное значение этого морфологического параметра у пациентов из Гомельской области достигало 19‰, а среднее значение составило  $5,92 \pm 0,90\%$ . В 20% случаев тироциты с микроядрами выявлены не были. В то же время в группе больных папиллярным раком ЩЖ из Ленинградской области максимальная частота показателя достигала 8‰, а среднее значение составило  $2,30 \pm 0,49\%$ , в 33,3% случаев тироциты с микроядрами вообще выявлены не были. Разница между сравниваемыми группами была статистически значима ( $Z = 2,576$ ;  $P = 0,010$ ).

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что клеточные популяции тироцитов узловых образований при папиллярном раке ЩЖ у жителей Гомельской области характеризуются повышенной частотой встречаемости изученных

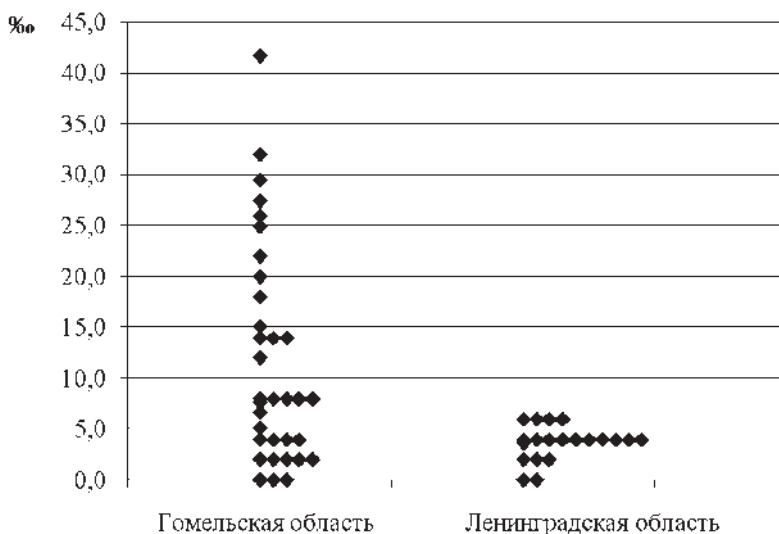


Рис. 8.21. Распределение пациентов из Гомельской и Ленинградской областей по показателю «частота встречаемости тироцитов с «хвостатыми» ядрами»



ние обнаруженного нами феномена ретроспективно в цитологических препаратах, полученных при диагностических пункциях ЩЖ у пострадавших в первые месяцы после аварии на ЧАЭС, представляется очень важным для объективного понимания последствий лучевых воздействий на организм человека.

Представленные данные изучения аномалий ядер тироцитов при папиллярном раке ЩЖ указывают на тот факт, что клеточные популяции тироцитов папиллярных раков ЩЖ, у жителей Гомельской области, пострадавших в результате выброса радиоактивных изотопов йода в первые месяцы после аварии на ЧАЭС, характеризуются повышенной частотой встречаемости межъядерных мостов по сравнению с группой сравнения из Ленинградской области. По-видимому, клоногенные клетки, давшие начало злокачественным опухолям у гомельских пациентов, могли оказаться генетически мультиабберрантными в результате воздействия радиоактивного йода и иметь повышенную геномную нестабильность, обусловленную циклами «разрыв—слияние—мост». На наш взгляд, наряду с клинико-морфологическими особенностями рака ЩЖ у лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС в детском возрасте (Яковлева И.Н. и др., 2008), отмечаются и цитопатологические особенности, проявляющиеся в повышении частот встречаемости тироцитов с аномалиями ядер, которые индуцируются радиационными факторами (Кравцов В.Ю. и др., 2008). По нашему мнению, тироциты с межъядерными мостами, могут стать кандидатами на роль цитологических маркеров влияния радиации на ЩЖ, поиск которых в настоящее время продолжается (Achille M., 2009, Takeichi N. et al., 2006).

Таким образом, резюмируя приведенные в данной главе результаты исследований цитологические особенности тироцитов при заболеваниях щитовидной железы у населения Республики Беларусь, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС, можно сделать следующее заключение. Аномалии ядер в виде межъядерных хроматиновых мостов, а также разорвавшихся мостов — «хвостатых ядер» формируются из дицентрических хромосом, которые являются маркерами влияния радиационных факторов. Клеточные популяции тироцитов одноузловых и многоузловых зобов, а также при папиллярных раках щитовидной железы у жителей Гомельской области, подвергшихся радиационным воздействиям, в том числе радиоактивными изотопами йода в результате аварии на ЧАЭС, характеризуются повышенной частотой встречаемости клеток с такими аномалиями по сравнению с контрольной группой из Ленинградской области. Впервые выявленные у облученных пациентов тироциты с гигантскими межъядерными мостами, по-видимому, являются специфическими маркерами радиационных воздействий на щитовидную железу. И наконец, отметим практическую перспективу метода выявления межъядерных мостов в тироцитах для установления связи заболеваемости с радиационным фактором при вынесении экспертных решений.

## Литература

*Богданова Т.И.* Патология щитовидной железы у детей / Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. // Атлас. — Киев, Чернобыльинтеринформ. 2000. — 160 с.

*Кузоватов С.Н.* Межъядерные хромосомные мосты и ядра с протрузиями клеточных популяциях рабдомиосаркомы РА-23 крыс / Кузоватов С.Н., Кравцов В.Ю., Вахтин Ю.Б. // Цитология. — 2000. — Т. 42, № 11. — С. 1097–1102.

*Кравцов В.Ю., Федорцева Р.Ф., Старкова Е.В., Ярцева Н.М., Никифоров А.М.* Морфологические изменения ядер лимфоцитов периферической крови // Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения». — СПб.: ЭЛБИ-СПб.. — 2008. — С. 640–74.

*Полиорганный* микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях / Под редакцией академика РАМН Ю.А.Рахманина, д. б. н. Л.П. Сычевой. — М.2007. — 312 с.

*Прокофьева-Бельговская А.А.* Радиационные поражения хромосом на ранних стадиях развития лосося // Цитология. — 1961. — Т. 3, № 4. — С. 437–445.

*Рожко А.В., Масыкин В.Б., Власова Н.Г.* Особенности развития тиреоидной патологии у населения, облученного в детском и подростковом возрасте // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2008. — № 4. — С. 19–22.

*Яковлева И.Н., Шишков Р.В., Поляков В.Г.* Клинико-морфологические особенности рака щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на чернобыльской атомной электростанции // Вопросы онкологии. — 2008. — Т. 54. № 3. — С. 315–320.

*Achille M., Boukheris H., Caillou B. et al.* Expression of cell cycle biomarkers and telomere length in papillary thyroid carcinoma: a comparative study between radiation—associated and spontaneous cancers // Am. J. Clin. Oncol. 2009 Feb; 32(1): 1–8.

*Awa A.* Mutation research at ABCC/RERF: cytogenetic studies of atomic bomb exposed population // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 543. — P. 1–15.

*Gisselsson D.* Chromosomal instability and genomic amplification in bone and soft tissue tumor. 2000. Lund university. 75 p.

*Kravtsov V.Yu., Fedortseva R.F., Starkova E.V., Yartseva N.M., Nikiforov A.M.* Tailed nuclei and dicentric chromosomes in irradiated subjects // Applied Radiation and Isotopes. — 2000.— N 3. — P. 1121–1127.

*Roque L., Rodrigues R., Pinto A., Moura-Nunes V., Soares J.* Chromosome imbalances in thyroid follicular neoplasms: a comparison between follicular adenomas and carcinomas // Genes Chromosomes Cancer. — 2003. — N 3. — P. 292–302.

*Takeichi N., Hoshi M., Iida S., Tanaka K., Harada Y., Zhumadilov Z., Chaizhunosova N., Apsalikov K.N., Noso Y., Inaba T., Tanaka K., Endo S.* Nuclear abnormalities in aspirated thyroid cells and chromosome aberrations in lymphocytes of residents near the Semipalatinsk nuclear test site // J. Radiat. Res. (Tokyo). — 2006 Feb; 47 Suppl A171–7.

### **8.3. МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ НАСЕЛЕНИЯ РАДИОАКТИВНО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ**

Крупномасштабная радиационная авария на Чернобыльской атомной электростанции выдвинула проблему медико-психологического изучения ее последствий и определила высокую актуальность разработки проблемы социальной помощи и медико-психологической реабилитации населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях (Гуськова А.С., 1997; Ильин Л.А., 1998; Краснов В.Н., 1992; Нягу А.И., 1995).

Дозы радиационного воздействия, которому они подверглись, принято называть «малыми», однако их патогенное влияние на организм человека не без оснований привлекало и продолжает привлекать внимание исследователей (Ушаков И.Б. и др., 2001; В.П.Вишневская, 2004).

По данным многих исследователей (Абрамова В.Н., 1988, 1997; Тарабрина Н.В. и др., 1996; Архангельская Г.В., Зыкова И.А., Звонова И.А., 2001), одно из лидиру-



ющих мест в структуре стресс-факторов радиационной аварии занимает психологический фактор, связанный с радиотревожностью и неадекватной информацией. Его воздействие обуславливает высокие уровни психосоматических нарушений и нервно-психических расстройств у населения и определяет необходимость обоснования эффективных способов их коррекции и реабилитации (Легеза В.И., 1998).

Однако в понимании принципов и технологий реабилитации населения после крупномасштабных радиационных аварий, особенно в отдаленном периоде, отсутствует единая точка зрения. Большинство исследователей, признавая патогенное влияние радиационных воздействий, указывает на существенную роль стрессорных информационных, психологических факторов, порожденных катастрофой и ее последствиями, и необходимость их учета при реабилитации населения (Нечипоренко В.В., 1997; Рыбников В.Ю., Марченко Т.А., 2004).

Правомерность такой позиции вряд ли может оспариваться, однако в контексте медико-психологического подхода, ориентированного, прежде всего, на применение эффективных методов медико-психологической реабилитации пострадавших в радиационных авариях, на первый план выступает необходимость разработки концептуальных подходов, принципов и технологий медико-психологической реабилитации и социальной защиты населения, пострадавшего от радиационных катастроф.

Проблема медико-психологической реабилитации населения после радиационных аварий тесно связана с проблемами социальной защиты населения на федеральном и региональном уровнях. Недооценка мер социальной помощи при проведении медико-психологической реабилитации лиц, подвергшихся радиационному воздействию, часто приводит к ошибкам в построении тактики работы с пациентом, в выборе адекватных форм социальной работы, а также методов диагностики, коррекции и реабилитации пострадавших.

Анализ состояния здоровья (по данным заболеваемости) населения в отдаленном периоде после радиационной катастрофы показал, что медико-психологические последствия радиационной аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (20 лет спустя) для населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях, характеризуются увеличением общесоматической и психосоматической заболеваемости, болезней эндокринной системы, рака щитовидной железы, общесоматической заболеваемости детей, увеличением числа женщин с патологией беременности. При этом также отмечено, что имеющаяся патология характеризуется полиморбидностью, полисиндромностью, стертостью клинической картины, отягощенностью психосоматическими нарушениями, протекает на фоне выраженного астеноневротического и астенодепрессивного синдромов.

Это определяет необходимость проведения комплексной медико-психологической реабилитации населения. Нами разработана концепция комплексной реабилитации населения после крупномасштабных радиационных аварий и катастроф. Для этого была проанализирована семантика и определена феноменология термина «реабилитация».

Отмечено, что реабилитация включает биологический и социальный компоненты и представляет динамический процесс по реализации системы мероприятий как медицинского, так и социально-экономического характера. В результате реабилитации необходимо восстановить не только нарушенные болезнью функции организма,

но и, главное, социальную полноценность, социальную роль пострадавшего, его адаптированность в широком смысле этого слова. Поэтому под реабилитацией населения после радиационных аварий следует понимать систему последовательных и преемственных социальных, медицинских и психологических, в том числе профессиональных, мероприятий, направленных на скорейшее и полное восстановление нарушенной адаптированности больного, т. е. к установлению между ним и окружающей средой динамического равновесия, определяющего оптимальную жизнедеятельность (в том числе трудоспособность) в новых условиях. В таком случае конкретная суть реабилитации заключается в одновременном решении двух взаимосвязанных и взаимообусловленных задач — восстановление биологического (соматического) здоровья и трудо- (работоспособности) человека, а также его социальной роли и психологического статуса личности.

В основу организации работы по медико-психологической реабилитации населения после крупномасштабных радиационных аварий должно быть положено понятие о реабилитации как об интегративном процессе, базовыми задачами которого являются развитие и укрепление у населения умения справляться с изменившимися условиями жизни, принятием на себя ответственности за свою судьбу, поддержкой и развитием активных копинг-стратегий и установок личности на восстановление, сохранение и поддержания здоровья, социальной и профессиональной состоятельности.

Мы также полагаем, что реабилитацию населения после радиационных аварий и катастроф необходимо рассматривать как многомерное явление и динамический процесс, включающий три основных направления — социальную (государственную) защиту, медико-психологическую и социально-психологическую реабилитацию, реализация которых требует организации специализированных учреждений, применения специальных форм и методов работы с населением, создания системы адекватного информационного, организационного и научно-методического обеспечения, а также учета основополагающих принципов реабилитации.

Кроме того, реабилитация населения после крупномасштабных радиационных аварий и катастроф должна рассматриваться как важная часть государственной системы социальной помощи населению и системное явление, включающее концептуальные, процессуальные и организационно-методические особенности, принципы и технологии, а также технологии информационно-аналитического обеспечения и защиты. Эти важные положения составляют сущность сформулированной нами концепции реабилитации населения после радиационных аварий и катастроф.

Опыт работы в этом направлении показал, что эффективность реабилитации во многом зависит от того, насколько полно учитываются основные ее положения и принципы. Эти принципы являются основой для успешного проведения всего комплекса мероприятий реабилитации населения после радиационных аварий и катастроф.

К числу этих принципов относятся социально-ориентированный подход и комплексность реабилитации. Последнее подразумевает включение в ее состав таких важных компонентов, как социальная защита, медицинская (фармакологическая, физиотерапевтическая, бальнеологическая и др.), психиатрическая, психотерапевтическая, социально-психологическая и психологическая реабилитация.

Кроме того, были обоснованы такие принципы реабилитации населения после радиационных аварий и катастроф, как целенаправленность воздействий, лично-ориентированный подход, преемственность, объективность, обоснованность, динамичность, активность и практичность, а также принципы доступности, компетентности специалистов, многоступенчатости помощи, информационного обеспечения. Учет всех этих принципов при проведении реабилитации населения после радиационных аварий и катастроф является объективной необходимостью и был учтен нами в настоящем исследовании.

Таким образом, на основе анализа состояния здоровья населения после радиационной аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде, оценки медико-психологических последствий этой аварии были разработаны концепция и принципы комплексной реабилитации населения после крупномасштабных радиационных аварий и катастроф. Для их практической реализации возникла необходимость разработки научно-методического и организационного обеспечения ее основных компонентов (социальная защита, медико-психологическая и социально-психологическая реабилитация), а также технологий реабилитации и социальной защиты населения, пострадавшего в результате крупномасштабной радиационной аварии, в отдаленном периоде.

### **8.3.1. Концептуальные основы, государственный механизм и организационно-методическое обеспечение социальной защиты населения после радиационных аварий и катастроф**

Мы рассматриваем систему социальной защиты населения регионов, пострадавших от Чернобыльской аварии, как органическую часть государственной системы социальной защиты уязвимых групп российского общества и составной компонент общей системы мер по реабилитации населения после радиационных аварий и катастроф.

В связи с этим были выявлены и описаны субъекты и механизмы организации деятельности по социальной защите, обобщены подходы к созданию системы информационного обеспечения социальной защиты.

Были обоснованы:

- структурно-функциональная модель реализации государственной политики в области социальной защиты граждан на федеральном уровне;
- механизмы государственного регулирования социальной защиты граждан, пострадавших от радиационных воздействий;
- структурно-функциональная модель организации функционирования системы социальной защиты граждан, пострадавших от радиационной аварии, на региональном (областном) уровне;
- организационно-методические особенности социально-психологической помощи и информационной поддержки пострадавших от радиационной катастрофы, получившие поддержку в ЮНЕСКО (Проект № 64 ЮНЕСКО—Чернобыль).

Для этого были проанализированы материалы научных и практических разработок ряда институтов, центров, творческих коллективов, а также законодательные акты, федеральные и целевые программы ликвидации последствий Чернобыльской

и других радиационных катастроф. При этом мы исходили из следующих основных положений, являющихся принципами концепции социальной защиты населения после крупномасштабных радиационных аварий.

В кратком изложении их суть состоит в следующем.

Центральным положением концепции социальной защиты нам представляется взаимная ответственность государства и граждан. Государство несет ответственность за разработку и реализацию таких социальных программ, которые исключают возможность развития иждивенческих установок у части граждан. Система социальной защиты должна строиться на базе широкого взаимодействия социальных (правительственных) институтов с гражданскими движениями, общественными группами.

Система социальной защиты должна быть нацелена на стабилизацию высокого и повышение низкого качества жизни различных слоев и групп общества с учетом конкретных социально-экономических и политических условий момента.

Проблемы социальной сферы в целом, социальной защиты и социального обеспечения в частности, приобретают политический характер вследствие того обстоятельства, что в условиях ограниченности материальных и финансовых средств на первый план выходят вопросы о том, какова будет приоритетность в выборе объектов социальной поддержки. При этом, по нашим данным, более 95% населения после радиационных аварий нуждается в социальной помощи.

В случае Чернобыльской катастрофы население практически не имело понятия о физическом и моральном ущербе, который они понесут впоследствии. Государство в особом долгу перед этими людьми. С одной стороны, оно обязано обеспечить им материальную и моральную компенсацию, с другой стороны, оно обязано сделать это таким образом, чтобы исключить не только бюрократические проволочки, связанные с унижением людей, но и развитие иждивенческих настроений среди населения.

Система социальной защиты должна реализоваться по крайней мере в двух направлениях: информационной и юридической защите интересов как граждан, так и государственных институтов. Федеральные, региональные, локальные программы социальной защиты тех или иных категорий граждан через те или иные социальные институты являются тем механизмом, который обеспечивает реализацию законов и конституционных прав граждан. Эти принципы были положены в основу концепции социальной защиты населения, пострадавшего в результате радиационной аварии на ЧАЭС.

### **8.3.2. Концепция, принципы, организационно-методическое обеспечение социально-психологической реабилитации населения после крупномасштабных аварий и катастроф**

Теоретические положения концепции социально-психологической реабилитации населения разработаны на основе международного сотрудничества России и Беларуси в рамках совместной программы по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы на последующий период. Они основаны на современных представлениях о том, что стрессовые расстройства населения регионов, подвергшихся радиоактивному загрязнению, столь значительны, что в большинстве случаев

именно психологические последствия аварии представляются пострадавшим главной угрозой здоровью.

При разработке концепции социально-психологической реабилитации населения России и Беларуси в совместной программе преодоления последствий Чернобыльской катастрофы на последующий период в качестве главного было принято положение о том, что в основе проблемы психосоматических расстройств, снижающих уровень здоровья населения, выступает не столько радиофобия, сколько необеспеченность пострадавшего населения приемлемыми социальными условиями, что именно кризисное состояние экономики является ведущим по значимости фактором, обуславливающим негативные тенденции соматического и психического здоровья и адаптации населения.

Это положение согласуется с результатами, полученными в исследованиях Обнинского научно-исследовательского центра (ОНИЦ) «Прогноз» и других российских и белорусских исследователей.

Результаты многолетних наблюдений, социально-психологических и социологических исследований подтвердили положение о том, что концепция социально-психологической реабилитации населения должна ориентироваться не только и не столько на терапию психического состояния людей, сколько на решение их социально-экономических проблем и коррекцию дезадаптивных нервно-психических состояний.

Служба социально-психологической поддержки и реабилитации должна иметь в своей программе главным образом меры по оказанию консультативной помощи по решению жизненно важных социально-экономических проблем пострадавшего населения и участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии.

Анализ социально-психологических проблем населения радиоактивно-загрязненных территорий показал следующее.

Всего в опросе (1996–2005 гг.) приняло участие 1004 жителя России и Беларуси, в том числе в Калужской области 400 человек, в Орловской области 202 человека, в Тульской — 210 человек, в Минской области 192 человека. Среди опрошенных женщин — 491, мужчин — 513. Число городских и сельских жителей составило соответственно — 440 и 308. Большинство опрошенных (80%) проживает на территории, относимой российским законодательством к территории радиоактивного загрязнения.

Предметом исследования являлись группы факторов психоэмоциональной напряженности и социальной дезадаптации населения радиоактивно-загрязненных территорий. Основными методами сбора данных являлись анкетирование, формализованное интервью, методика проведения которого была разработана специалистами ОНИЦ «Прогноз» для выявления факторов социально-психологической напряженности и социальной дезадаптации населения, проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях.

Основными факторами, характеризующими дестабилизацию социально-психологической обстановки и дезадаптацию населения к условиям повышенного радиационного риска, служат четыре группы признаков дистресса:

- беспокойства и страхи по поводу медицинских последствий радиации для здоровья;
- внутриличностные конфликты, связанные с изменениями в личностных установках и когнитивных структурах, сопровождающиеся продолжительными состояниями нервного напряжения, повышенной уязвимостью, ранимостью;

- озабоченность в связи с затруднениями в межличностных контактах, ощущение потерянности, одиночества;

- психологический дискомфорт, связанный с социальной дезадаптацией: неуверенность в завтрашнем дне, неприспособленность к меняющимся условиям; ощущение социального тупика, нерешаемости социальных проблем выделенных групп; неудовлетворенность средствами социальной защиты пострадавших от аварии.

Эти признаки были использованы для оценки социально-психологических проблем населения, проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях.

С учетом психологических особенностей восприятия радиационного риска была использована бланковая методика «Классификатор дистресса», ориентированная на оценку параметров психоэмоционального дискомфорта населения (по критерию значимости влияния на психофизиологическое здоровье населения). Эта методика позволяет изучить проблемы населения, переплетающиеся с опасениями людей по поводу повышенной радиации в месте проживания или в связи с полученной дозой радиации во время ликвидации аварии на ЧАЭС.

Полученные данные (табл. 8.14–8.16) позволили отметить, что ведущими группами факторов нервно-психологической напряженности и социальной дезадаптации населения, проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях, являются следующие:

- «здоровье» (психосоматические расстройства — 50–70%; астения — 57–75%; фобии, связанные с радиацией — 52–61%; снижение памяти, внимания — 57–58%; болевые синдромы — 53–62%);

- «личностные психологические изменения» (эмоциональная неустойчивость — 49–67%; равнодушие — 56–67%; безответственность — 51–81%; внутренние конфликты — 50–61%);

- «социально-психологические проблемы взаимоотношений» (высокая раздражительность — 48–72%; непонимание другими — 48–53%; разочарование в людях — 52–69%, потеря потребности в общении — 48–61%).

### **8.3.3. Концепции социально-психологической реабилитации населения после Чернобыльской катастрофы на последующий период**

Эта концепция разработана на примере международного сотрудничества России и Беларуси в совместной программе преодоления последствий Чернобыльской катастрофы.

*Основное положение концепции* состоит в обосновании необходимости создания и развития службы социально-психологической реабилитации населения после радиационных катастроф, основой практической деятельности которой должны являться программа социально-психологической реабилитации населения и специальное организационно-методическое обеспечение этой работы.

*Главной целевой функцией концепции* является научное обоснование предпринимаемых мер по снижению психоэмоциональной напряженности и реабилитации населения, проживающего в условиях повышенного радиационного риска.

*Принципы концепции:* приоритетность международных норм о правах человека; приоритетность решения личностных проблем человека; комплексность решения

Таблица 8.14

## Группа факторов «Здоровье», %

Факторы	Россия	Беларусь
Ипохондрия	42	50
Психосоматические расстройства	70	57
Неврозы радиационной фобии	52	23
Астения, слабость	75	57
Снижение памяти, внимания	57	58
Страхи, связанные с радиацией	61	52
Болевые синдромы	62	53
Потеря чувствительности	28	52
Апатия, безразличие	47	48
Пренебрежение к здоровью	38	47

Таблица 8.15

## Группа факторов «Личностные психологические изменения»

Факторы	Россия	Беларусь
Общее ухудшение характера	59	42
Эмоциональная неустойчивость	67	49
Агрессивность к себе	49	48
Внутренние конфликты	61	50
Снижение самооценки	39	35
Стеснительность, скованность	33	24
Самообвинение	52	58
Холодность	28	33
Равнодушие	56	67
Безответственность	51	81

Таблица 8.16

## Группа факторов «Социально-психологические проблемы взаимоотношений»

Факторы	Россия	Беларусь
Потеря потребности в общении	51	48
Высокая раздражительность	72	48
Ощущение враждебности окружения	38	33
Непонятость другими	48	53
Неприятие норм и правил социума	22	18
Отвержение культуры	24	10
Нежелание жить в семье	29	32
Нежелание иметь семью	20	35
Потеря друзей, близких	49	44
Разочарование в людях	52	69



проблем оказания помощи человеку; необходимость психологической помощи населению, испытывающему состояние тревоги в связи с последствиями аварии на ЧАЭС.

*Ключевое понятие концепции* — психологическая помощь. Она оказывается специалистами-психологами, социальными работниками, врачами психотерапевтами, социологами и другими специалистами в области человековедения и права, прошедшими профессиональную подготовку (переподготовку) по оказанию психологической помощи населению, пострадавшему в чрезвычайных ситуациях.

*Группы населения, которым оказывается психологическая помощь*, должны определяться по критериям уровня загрязненности почвы в регионе проживания, участием в работах по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, на других объектах потенциально опасных технологий, а также по принадлежности к лицам, переселенным из зон отчуждения, отселения.

*Социально-психологическая реабилитация как направление работ по урегулированию проблем социального управления*, обеспечивающим благоприятный социально-психологический климат в группах населения, пострадавшего от радиации, и нормализующим психоэмоциональное состояние каждого человека, составляющего эти группы.

Для реализации основных положений концепции в рамках программы международного сотрудничества России и Беларуси по преодолению последствий аварии на ЧАЭС было выполнено следующее.

Создана система подразделений в составе межгосударственного Российско-Белорусского центра, национальных центров, региональных центров социально-психологической реабилитации (ЦСПР) ЮНЕСКО и пунктов психологической поддержки населения и консультирования.

Методическое обеспечение социально-психологической реабилитации и помощи составляют социально-психологические и психологические направления современной психотерапии, методы организационного развития, методы управления и разрешения конфликтов. Алгоритм научно-методического обеспечения психологической поддержки населения должен строиться на сопоставлении факторов социальных условий и личностных проблем в каждом конкретном случае оказания помощи

Результаты исследования позволили отметить, что для получения необходимого эффекта — снижения уровня дистресса населения, пострадавшего от воздействия радиации — необходима постоянная работа с каждым человеком индивидуально.

*Формы работы*, зависящие от характера дистрессоров:

- медико-психологическая реабилитация, психотерапия и психокоррекция;
- личностный и социально-психологический тренинг;
- консультирование по решению социальных проблем человека и решению конфликтов.

В рамках концепции определены основные направления информационного, правового обеспечения и критерии оценки эффективности работы.

Для практической реализации концепции была обоснована и реализована программа социально-психологической реабилитации населения, пострадавшего в радиационных авариях. Эта программа разработана для России и Беларуси в рамках международного сотрудничества в виде совместной «Программы преодоления последствий Чернобыльской катастрофы на последующий период» в рамках общей программы Российско-Белорусского сотрудничества по реабилитации территорий и населения, пострадавшего от последствий Чернобыльской аварии («Программа-2005»).

Программа социально-психологической реабилитации населения России и Беларуси по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы на последующий период включает комплекс мероприятий (виды деятельности) и предполагаемые их результаты, представлены в табл. 8.17.

#### **8.3.4. Центр социально-психологической реабилитации (ЦСПР) пострадавшего населения как основа системы социальной поддержки и защиты населения после радиационных аварий**

Теоретические основы создания центров социально-психологической реабилитации населения включали:

- обоснование их задач и организационно-структурной модели функционирования;
- кадрового и аппаратного оснащения;
- технологий и методов медико-социальной и психологической реабилитации населения.

Деятельность ЦСПР заключается в подготовке и выполнении системы мер социально-психологической поддержки и реабилитации граждан в осуществлении программ социальной адаптации населения России, пострадавшего от воздействия и последствий радиационных аварий и катастроф. Меры социально-психологической поддержки и реабилитации нацелены на возвращение населения к нормальному психологическому статусу и активной жизнедеятельности.

В число мероприятий по достижению целей преодоления социально-психологических последствий аварий и катастроф должны входить:

- социально-психологическая реабилитация как деятельность по смягчению и урегулированию проблем социального управления, обеспечивающая благоприятный социально-психологический климат в коллективах и нормализующая психоэмоциональное состояние населения, пострадавшего от радиации;
- социально-психологическая реабилитация населения, подвергшегося стрессу в связи с неадекватной информацией со стороны СМИ и официальных источников информации. Организация сети информационной работы с населением;
- анализ возможностей улучшения диалога органов власти с населением (имеются в виду прямой поток информации от органов власти к населению и обратная связь населения и органов власти всех уровней);
- психологическая экспертиза административных решений на предмет влияния этих решений на психологическую напряженность в настроениях населения;

### Программа социально-психологической реабилитации населения России и Беларуси

Основные мероприятия программы	Предполагаемые мероприятия и результаты выполнения работ по разделу программы
<p>Организация и проведение информационной работы среди населения радиоактивно-загрязненных территорий России и Беларуси</p>	<p>Выпуск информационных материалов, компьютерных обучающих игр по проблемам проживания на радиоактивно-загрязненных территориях. Организация встреч населения, работников коммунальных служб, центров социально-психологической помощи, учреждений здравоохранения и образования со специалистами. Организация викторин, конкурсов, международных соревнований и др.</p>
<p>2. Оценка пострадиационных изменений клинико-психологических показателей состояния здоровья участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный поставарийный период и поиск средств их коррекции</p>	<p>Анализ пострадиационных изменений клинико-психологических показателей у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, разработка схем их медико-психологической реабилитации в отдаленный поставарийный период и рекомендаций для спасательных служб, профилактика последствий посттравматического стресса при техногенных катастрофах. Сравнительный анализ социально-демографических показателей состояния здоровья детей и беременных женщин на территориях с уровнем загрязнения почвы цезием-137 от 37 до 185 кБк/кв. км</p>
<p>3. Разработка типовых моделей и социальных технологий совершенствования управления населением и территории, подвергшихся радиоактивному загрязнению (в масштабах области и района)</p>	<p>Разработка программ подготовки и повышения квалификации управленческих кадров по работе с населением. Социальные технологии реабилитации населения через урегулирование проблем социального управления. Социальные технологии привлечения научного потенциала и корпуса предпринимателей регионов к решению проблем реабилитации территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению</p>
<p>4. Разработка предложений по воссозданию условий устойчивого развития экономики и социальной сферы на территориях, пострадавших от Чернобыльской катастрофы</p>	<p>Разработка предложений по созданию условий устойчивого развития экономики и социальной сферы на территориях, пострадавших от Чернобыльской катастрофы, на основе привлечения местных ресурсов научного потенциала регионов и усиления активности и мотивации населения. Научно-практические конференции (круглые столы) по выработке предложений по воссозданию условий устойчивого развития экономики и социальной сферы регионов, пострадавших от Чернобыльской катастрофы</p>
<p>5. Организация сети республиканских и региональных психологических центров социально-психологической помощи населению России и Беларуси, пострадавшему от аварии на ЧАЭС</p>	<p>Создание единой системы региональных центров социально-психологической реабилитации, обслуживающих около 30 тыс. населенных пунктов, расположенных на территории шести областей Беларуси и четырех радиоактивно наиболее загрязненных областей России (Брянской, Калужской, Тульской и Орловской), согласование мер и повышение эффективности работы по социально-психологической поддержке населения</p>
<p>6. Совершенствование информационных технологий в работе СМИ для населения радиоактивно-загрязненных территорий России и Беларуси</p>	<p>Создание постоянно действующей системы информационного обеспечения социально-психологической помощи населению. Выпуск методических пособий для работников СМИ по прогнозу эффекта информационных сообщений, радио и телепередач. Организация консультаций по защите населения от информационного стресса, организация постоянного взаимодействия центров социально-психологической помощи населению и средств массовой информации, организация психологической экспертизы подготовки и освещения в прессе административных решений</p>

- социально-психологическая адаптация населения к проживанию в условиях повышенного риска, в меняющихся социальных условиях;
- социально-психологический мониторинг населения и учет результатов мониторинга в принятии и коррекции социальных решений и программ; организации постоянно действующей системы прямой и обратной связи администрации с населением;
- создание постоянно действующей системы информационного обеспечения психологической защиты от травмирующей информации, помощи населению, включая информационное обеспечение на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению и в населенных пунктах, в которых проживают переселенные из загрязненных мест и участники ликвидации последствий аварий и катастроф;
- диспансеризация населения с участием психологов;
- определение системы взаимодействия органов здравоохранения, медицинских научных и практических учреждений с психологическими центрами оказания помощи населению;
- международное сотрудничество по проблеме.

В состав ЦСПР должны включаться четыре основных отделения: информационно-методическое отделение; отделение приема граждан; консультативное отделение и отделение реабилитации. В организации медико-психологической помощи важным звеном является создание телефона доверия.

Оценка эффективности различных методов психотерапии населения после радиационных аварий позволила отметить, что эффективность применения различных методов психотерапевтической коррекции у населения и лиц контрольной группы с психосоматическими нарушениями различается (табл. 8.18).

Таблица 8.18

**Эффективность различных методов психологической коррекции у населения после радиационной аварии и лиц контрольной группы (% от группы)**

Название метода психотерапии	Население после радиационной катастрофы (n = 245)			Пациенты с психосоматической патологией (n = 223)		
	А	Б	В	А	Б	В
Рациональная психотерапия	19	61	20	20	66	14*
Личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия	20	59	21	22	60	18
Трансактный анализ	18	59	23	20	65	15*
Гештальтпсихотерапия	16	63	21	20	64	16
Семейная психотерапия	22	57	21	21	61	16*
Нейролингвистическое программирование (НЛП)	10	64	26	23*	57	20*

*Примечания:* А — значительное улучшение; Б — улучшение; В — без эффекта. \* Достоверные различия ( $P < 0,05$ ).

Отмечена сравнительно большая эффективность психотерапии у лиц контрольной группы, а не у населения после аварии на ЧАЭС. Это указывает на устойчивость негативных установок, связанных с радиофобиями, и психопатологических паттернов именно в когорте населения после радиационных аварий и определяет необходимость сочетанного применения у них различных методов психотерапии.

Следовательно, наиболее эффективными для населения после радиационных аварий с психосоматической симптоматикой оказались психотерапевтические методы коррекции психического состояния, преимущественно ориентированные на когнитивные, информационные, эмоциональные компоненты сознания (рациональная, личностно-ориентированная реконструктивная психотерапия, семейная психотерапия), а не бессознательные его уровни и компоненты (гештальттерапия, нейролингвистическое программирование, транзактный анализ).

По-видимому, именно информационное воздействие наряду с общим психотерапевтическим значительно увеличивает эффективность психокоррекционной помощи населению после радиационных аварий. В таком случае целенаправленное применение психотерапевтических технологий у населения после радиационных аварий, обеспечивающее комплексное информационно-психологическое воздействие на пациента, должно быть более эффективным способом психотерапевтической помощи.

С целью уточнения этого предположения были проведены исследования в двух группах пациентов. Первая из них состояла из 245 человек из числа населения, проживающего на радиоактивно-загрязненной территории с психосоматическими жалобами и симптоматикой радиофобии; во вторую были включены лица с аналогичными психосоматическими заболеваниями ( $n = 223$ ).

В этих группах проводилось комбинированное применение различных методов психотерапии. Результаты исследования позволили отметить, что во всех группах пациентов наиболее эффективным было применение личностно-ориентированной (реконструктивной) психотерапии в сочетании с семейной психотерапией. Очевидно, это связано с большим количеством семейных проблем у населения после радиационных аварий (страх за детей, фобии о здоровье будущего потомства, сексуальные проблемы и т. п.).

Полученные результаты показали, что применение когнитивно-ориентированных методов психотерапии в сочетании с семейной психотерапией было более эффективно у населения после радиационных аварий, тогда как у лиц контрольной группы с неотягощенным радиационным анамнезом и психосоматической симптоматикой более эффективными оказались методы психотерапии, ориентированные на бессознательные компоненты психической деятельности. При этом включение семейной психотерапии в схемы лечения пациентов обеих групп обеспечивало значительное улучшение результатов психотерапевтического лечения и реабилитации.

Эти данные позволили отметить два интересных факта. Во-первых, эффективность сочетанного применения методов психотерапии была выше в группе населения, пострадавшего в результате радиационной аварии, чем в группе пациентов с психосоматической патологией, не участвовавших в ликвидации радиационной аварии.

Во-вторых, также наиболее эффективным в когорте населения оказалось применение технологии личностно-ориентированной и рациональной психотерапии

в сочетании с семейной психотерапией в сравнении с гештальттерапией, транзактным анализом и нейролингвистическим программированием. Очевидно, именно сочетание дифференцированного информационно-психологического воздействия на когнитивные компоненты сознания и семейной психотерапии обеспечивает в ходе психотерапевтического лечения эффективность психокоррекционной помощи пострадавшим.

Следовательно, у населения после аварии на ЧАЭС с психосоматической патологией наиболее эффективным было сочетанное применение личностно-ориентированной (реконструктивной) и семейной психотерапии, а также рациональной психотерапии и семейной психотерапии.

Эти данные подтверждены результатами сравнительного (до и после коррекции) психологического обследования с помощью тестов САН, Спилберга—Ханина, цветового теста М. Люшера.

Кроме того, оценка эффективности предложенной системы психотерапевтической коррекции показала, что применение личностно-ориентированной и семейной психотерапии позволило снизить частоту обращаемости за медицинской помощью практически в два раза.

**Оценка эффективности работы ЦСПР показала, что наибольших результатов эти центры добиваются в области снижения некоторых показателей стресса: депрессии и нарушения социального функционирования, а также предупреждения развития более глубоких форм стрессовых расстройств. Иными словами, отмечена эффективность в выполнении одной из задач ЦСПР — снижения уровня психологического дистресса.**

Работники ЦСПР помогают населению более адекватно воспринимать поставленную ситуацию, строить реальные стратегии адаптации и, что самое важное, клиенты ЦСПР начинают с большим пониманием воспринимать социальную политику региональных и местных властей, постепенно переходя в категорию сотрудничающих, а не противодействующих.

В целом, по статистическим данным ЦСПР, наблюдается увеличение числа посещений граждан, что позволяет сделать заключение о необходимости продолжения проведения данной работы с пострадавшим от воздействия радиации населением.

Дополнительно к этому для оценки эффективности реабилитации взрослого населения были проведены медико-психологические обследования пациентов основной группы, с которыми проводился комплекс реабилитационных мероприятий в ЦСПР, и пациентов контрольной группы населения, пострадавших от радиационной аварии, но с которыми целенаправленные реабилитационные мероприятия не проводились.

Эти данные показали, что применение комплекса целенаправленных реабилитационных мероприятий, включая информационную и социальную поддержки, психотерапевтическое и психофармакологическое воздействия, проведение личностно-ориентированной и семейной психотерапии, социально-психологических тренингов, позволило значительно улучшить медико-психологические показатели качества жизни, выработать адаптивные стратегии копинг-поведения и улучшить нервно-психическое состояние населения после радиационных аварий.

На основе анализа литературных данных, медицинских карт пациентов, анализа их жалоб были выделены четыре основные группы медико-психологических призна-

ков, названных симптомокомплексами, для оценки эффективности реабилитации населения после радиационных аварий и катастроф. В число этих ведущих симптомокомплексов были отнесены следующие: «изменение клинико-физиологических показателей»; «психосоматические нарушения и качество жизни», или «функциональные резервы»; «нарушения сексуального здоровья» и «психосоматические проявления».

С учетом этих данных была выполнена оценка эффективности реабилитационных мероприятий у 65 мужчин и 45 женщин среднего возраста (основная группа) и 54 мужчин и 52 женщин аналогичного возраста (контрольная группа). Для оценки указанных симптомокомплексов использовался опрос жалоб по формализованным признакам, анализ данных медицинских документов (медицинских карт), данные клинико-физиологического и медико-психологического тестирования. Полученные данные свидетельствовали о том, что структура и выраженность основных симптомокомплексов в контрольной и основной группах до проведения реабилитации не различались.

Сравнительная оценка эффективности медико-психологической реабилитации взрослого населения проводилась у лиц основной и контрольной групп. Первая из них проходила весь комплекс медико-психологической реабилитации в ЦСПР, кроме того, с этими лицами проводились мероприятия социальной защиты и информационного обеспечения в виде консультирования их социальными работниками, юристами, медицинским персоналом, психологами.

Вторая контрольная группа также состояла из населения, пострадавшего в результате аварии, но в силу организационных особенностей (отсутствие на территории их проживания ЦСПР) весь комплекс реабилитационных мероприятий с ними не проводился. Однако с ними периодически проводились мероприятия социальной защиты, консультации и беседы с социальными работниками и медицинским персоналом. Полученные сравнительные данные по каждой из групп приведены в табл. 8.19.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о достоверном улучшении показателей у лиц основной группы, что выразилось в достоверном снижении нарушений половой функции и качества жизни после основного курса медико-психологической реабилитации. При этом в контрольной группе при сравнении исходных данных и при повторном обследовании через 40 дней не отмечено достоверных изменений нарушений сексуального здоровья и психосоматических жалоб, снижающих качество жизни.

Результаты оценки нервно-психического статуса по данным психологического обследования позволили отметить достоверное улучшение показателей психоэмоционального состояния обследованных основной группы. Так, у лиц основной группы при сравнении данных до и после окончания комплекса реабилитационных мероприятий достоверно улучшились показатели самочувствия, активности и настроения (тест САН), а также снизился уровень реактивной тревожности и нервно-психической неустойчивости (тесты Спилбергера—Ханина и «Прогноз-2») и выраженность невротической триады по тесту СМИЛ. Кроме того, у лиц этой группы установлено достоверное снижение показателей теста Люшера, характеризующих психоэмоциональное состояние и вегетативный баланс. Позитивные изменения



Таблица 8.19

**Выраженность нарушений качества жизни и сексуального здоровья  
в основной и контрольной группах (% по группе)**

Симптом, показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до реабилитации	после реабилитации	исходное состояние	через 40 дней
Нарушения качества жизни: обеспокоенность состоянием здоровья (постоянные мысли о заболевании)	73,5 ± 5,7	23,5 ± 5,7*	75,3 ± 4,8	73,2 ± 5,7**
Нарушение психоэмоционального состояния (раздражительность, снижение самочувствия, активности, настроения, депрессия)	66,1 ± 6,2	26,1 ± 6,2*	68,5 ± 5,7	65,7 ± 5,8**
Нарушения половой функции	65,9 ± 6,3	35,9 ± 6,3*	63,5 ± 5,1	60,7 ± 3,5**

*Примечания:* \*  $P < 0,001$  в сравнении с данными до реабилитации (основная группа); \*\*  $P < 0,001$  в сравнении с данными основной группы после реабилитации.

нервно-психического состояния отмечены по 75% показателей, в то время как в контрольных группах эти показатели достоверно не изменились.

Следовательно, при сравнении показателей психоэмоционального состояния обследуемых лиц установлен ряд достоверных изменений по окончании курса реабилитации в сравнении с исходными данными. Эти данные также отражают информативность показателей психологических тестов для контроля психоэмоционального статуса населения после радиационных аварий.

Результаты годового мониторинга состояния здоровья пациентов основной и контрольных групп, в ходе которого оценивались такие медико-статистические показатели, как количество обращений за медицинской помощью в связи с психосоматической симптоматикой, а также количество дней нетрудоспособности, указывали на эффективность медико-психологической реабилитации (табл. 8.20).

Таблица 8.20

**Медико-статистические показатели годового мониторинга состояния здоровья лиц  
основной и контрольной групп**

Группа пациентов	Сравниваемые медико-статистические показатели				
	Обращения за медицинской помощью		Рецидивы заболевания		трудопотери, дни
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
ОГ ( $n = 110$ )	37	33,6*	12	10,9*	245*
КГ ( $n = 106$ )	68	64,2	34	32,1	587

*Примечание.* \* Различия достоверны в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,05$ )

Следовательно, результаты годового мониторинга за состоянием здоровья пациентов с помощью приведенных в таблице медико-статистических показателей позволяют констатировать, что применение комплекса мероприятий медико-психологической реабилитации населения после радиационных аварий обеспечивает устойчивый положительный эффект, который проявляется в достоверном снижении количества обращений за медицинской помощью, рецидивов заболеваний и трудопотерь.

Наглядным подтверждением этому являются и результаты оценки выраженности четырех описанных ранее симптомокомплексов, уровень выраженности которых также оценивался по пятибалльной шкале (табл. 8.21).

Высокую эффективность медико-психологической реабилитации населения после радиационных аварий подтвердили данные клинико-физиологических показателей (пробы Штанге, Генча), четырех ведущих симптомокомплексов, психологического тестирования (тесты САН, Спилбергера—Ханина, СМИЛ, «Прогноз-2»), а также медико-статистических показателей (количество обращений за медицинской помощью, трудопотерь и рецидивов психосоматических заболеваний), изменения которых в основной группе в динамике реабилитации были статистически достоверны, что указывало на восстановление функциональных резервов организма, нормализацию нервно-психического состояния и улучшение качества жизни пациентов.

Кроме того, проанализирован опыт работы центра социально-психологической реабилитации детей и подростков, который показал, что эффективными формами этой работы являются индивидуальные консультации, групповые занятия, тренинги общения, семинары-встречи по демонстрации нетрадиционных методов повышения иммунитета, спортивные игры, семейная и групповая психотерапия, психологическое консультирование и социальная работа, а также информационно-просветительская деятельность, занятия по интересам и многие другие формы работы с подростками.

Формирование позитивных установок, уверенности (например, в себе, в будущем), игровые занятия спортом и через спорт, развитие художественных способностей во многом определяют эффективность работы с подростками.

Таблица 8.21

**Структура и выраженность основных симптомокомплексов  
в контрольной и основной группах после реабилитации (в баллах)**

Наименование симптомокомплекса	Основная группа		Контрольная группа		P <
	М	m	М	m	
Изменение клинико-физиологических показателей	2,18	0,52	3,67	0,55	0,05
Психосоматические нарушения и качество жизни	2,45	0,41	4,43	0,52	0,01
Нарушения сексуального здоровья	2,15	0,53	4,25	0,64	0,05
Патопсихологические изменения	2,11	0,47	4,31	0,42	0,01
Итого в среднем по группе	2,22	0,45	4,17	0,31	0,01

Опыт работы центра социально-психологической реабилитации показал, что результаты такой целенаправленной работы позитивно отражаются на личности, поведении и состоянии здоровья подростков.

Сравнительный анализ результатов медико-психологического наблюдения и данных социальной работы показал, что подростки, регулярно посещающие ЦСПР, в сравнении со сверстниками, не посещающими Центр, имеют более выраженные показатели «уверенности в себе», «уверенности в будущем», «Я-концепции», социальной активности. У них достоверно выше уровень нервно-психической устойчивости личности (тест «Прогноз-2») и самоконтроль (16-ФЛО), моральная нормативность (16-ФЛО), социальная адаптивность и личностный адаптационный потенциал (тест МЛО «Адаптивность»), коммуникативные и организаторские способности (тест КОС), а также значительно ниже уровень асоциального поведения (правонарушения) и выше субъективная оценка собственного здоровья.

Наглядно это демонстрируют приведенные в табл. 8.22 данные.

Следовательно, результаты исследования показали высокую эффективность работы центров социально-психологической реабилитации с подростками.

Таким образом, в порядке обобщения представляется необходимым сделать следующие выводы.

Реабилитация населения после крупномасштабных радиационных аварий и катастроф должна рассматриваться как важная часть государственной системы социальной помощи населению и многомерный динамический процесс, включающий три основных компонента: социальную (государственную) защиту, медико-психологическую и социально-психологическую реабилитацию, реализация которых требует организации специализированных учреждений, применения специальных форм и методов работы с населением, создания системы адекватного информационного,

Таблица 8.22

**Результаты сравнения психологических показателей у подростков, регулярно посещавших и не посещавших ЦСПР (в баллах)**

Методика, показатель	Посещали ЦСПР		Не посещали ЦСПР		$p <$
	$M$	$m$	$M$	$m$	
Самооценка состояния здоровья (ССЗ)	4,36	0,25	3,29	0,26	0,01
Уверенность в себе (УС)	4,19	0,21	3,21	0,22	0,05
Уверенность в будущем (УБ)	4,40	0,40	3,11	0,42	0,05
Асоциальные поступки (АП)	2,34	0,35	3,79	0,40	0,01
Успешность обучения (УОШ)	4,30	0,41	3,29	0,41	0,05
R — продуктивность интеллектуальной деятельности	24,69	1,42	21,26	2,63	—
ПД — потребн. в достижениях	17,49	0,71	14,52	0,47	0,01
УСК — уровень самоконтроля	32,11	0,95	28,61	1,12	0,01
Ксп — коммуникативные способности	14,26	0,52	10,38	1,03	0,01
Осп — организаторские способности	14,71	0,53	13,14	0,54	—

организационного и научно-методического обеспечения. Она имеет свои концептуальные и организационно-методические особенности, принципы и технологии.

Медико-психологические последствия радиационной аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде для населения, проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях, характеризуются увеличением уровня общесоматической и психосоматической заболеваемости, болезней эндокринной системы, рака щитовидной железы, общесоматической заболеваемости детей, увеличением числа женщин с патологией беременности. Имеющаяся патология характеризуется полиморбидностью, полисиндромностью, стертой клинической картины, отягощенностью психосоматическими нарушениями, протекает на фоне выраженного астено-невротического и астенодепрессивного синдромов, что определяет необходимость целенаправленной медико-психологической реабилитации населения.

Система социальной защиты населения как основа комплексной реабилитации населения после радиационных аварий должна включать принятие федеральных законов и постановлений, организацию службы социальной защиты, координацию деятельности всех ветвей власти, реализацию государственного механизма и структурно-функциональной модели социальной защиты населения, взаимодействие государственных и общественных организаций. Она должна быть реализована на федеральном и региональном (областном, районном) уровнях и предусматривать социально-психологическую защиту населения от неадекватной травмирующей информации

Концепция социально-психологической реабилитации населения после радиационной катастрофы на последующий период предусматривает создание службы социально-психологической реабилитации населения после радиационных катастроф, основой практической деятельности которой является программа социально-психологической реабилитации населения и специальное организационно-методическое обеспечение, международное сотрудничество, а также мониторинг социально-психологического состояния населения; выявление, профилактику и устранение причин социально-психологической напряженности и дезадаптации населения.

Ведущим компонентом эффективной медико-психологической реабилитации населения после радиационных аварий являются центры социально-психологической реабилитации. Их организационно-структурная модель и задачи деятельности, кадровое и аппаратное обеспечение, технологии и методы медико-социальной и психологической реабилитации должны быть ориентированы на оказание социальной, медицинской, психологической помощи взрослому населению, детям и подросткам.

## Литература

*Абрамова В.Н.* Взгляд психолога на Чернобыльскую аварию // Наука и жизнь. — 1988. — № 11. — С. 78–81.

*Абрамова В.Н.* Взгляд психолога на Чернобыльскую аварию [Текст] // Наука и жизнь, № 11, 1988. — С. 78–81.

*Абрамова В.Н., Мельницкая Т.Б., Кушнерук В.П.* Анализ причин обращения граждан в консультационные пункты социально-психологической помощи населению // Региональная научно-практическая конференция «Реализация семейной и молодежной политики в современных условиях». — Калуга, 1997. — С. 6–12.

*Абрамова В.Н., Мельницкая Т.Б., Кушнерук В.П.* Анализ причин обращения граждан в консультационные пункты социально-психологической помощи населению [Текст] / Региональная научно-практическая конференция «Реализация семейной и молодежной политики в современных условиях». — Калуга, 1997. — С. 6–12.

*Вишневская В.П.* Психология образа болезни у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с психосоматической патологией (концепция, феноменология, особенности формирования и коррекции) [Текст]: Дис. ... д-ра психол. наук. — Минск, 2004. 409 с.

*Гуськова А.К.* Уроки Чернобыля: медицинские последствия и задачи на будущее // Врач. — 1999. — № 6. — С. 35–37.

*Гуськова А.К.* Десять лет после аварии на ЧАЭС (ретроспектива клинических событий и мер по преодолению последствий) // Мед. радиол. и радиац. безопас. — 1997. — № 1. — С. 5–12.

*Зыкова И.А., Архангельская Г.В., Звонова И.А.* // Чернобыль и социум: оценки риска. — СПб.: МАПО-НИИ РГ, 2001. — 140 с.

*Ильин Л.А.* Медико-биологические последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС // Чернобыльская катастрофа — 12 лет спустя: Материалы международной научно-практической конф., посвящ. 10-й и 12-й годовщине со дня Чернобыл. катастрофы, Москва, 18 апр., 1996 и 24 апр., 1998. — М., 1998. — С. 79–80.

*Ильин Л.А.* Медико-биологические последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС Чернобыл. катастрофа — 12 лет спустя: Матер. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 10 и 12 годовщине со дня Чернобыл. катастрофы, Москва, 18 апр., 1996 и 24 апр., 1998. — М., 1998. — С. 79–80.

*Краснов В.Н.* Структура нервно-психических расстройств у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: Методические рекомендации. — М., 1992. — 20 с.

*Легеза В.И.* Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС — 10 лет спустя // Терапевт. арх. — 1998. — № 1. — С. 77–79.

*Нечипоренко В.В., Рудой И.С.* Динамика психического и соматического здоровья, облученных «малыми» дозами при аварии на Чернобыльской атомной станции // Актуальные проблемы психиатрии войн и катастроф. — СПб.: — 1997. — С. 152–165.

*Никифоров А.М. (ред.).* Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. — СПб.: ВЦЭРМ МЧС России, 2004. — 400 с.

*Нягу А.И., Костюченко В.Г., Нощенко А.Г. и др.* // Чернобыльская катастрофа и медико-психологическая реабилитация пострадавших. — Минск, 1992. — С. 78–82.

*Нягу А.И., Напренко А.К., Харченко А.П. и др.* Диагностика и лечение психоневрологических расстройств у пострадавших в связи с аварией на Чернобыльской АЭС. Методические рекомендации. — Киев, 1995. — 45 с.

*Рыбников В.Ю., Вишневская В.П.* «Образ болезни» у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с психосоматической патологией: концепция, механизмы, коррекция. — Минск, 2004. — 150 с.

*Рыбников В.Ю., Марченко Т.А.* Медико-психологическая реабилитация населения после крупномасштабных радиационных аварий [Текст] / Монография. — М.: Копи-Р, 2004. — 180 с.

*Тарабрина Н.В. и др.* Психофизиологическая реактивность у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Психол. журн. — 1996. — Т. 17, № 2. — С. 30–45.

*Тарабрина Н.В. и др.* Психофизиологическая реактивность у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] // Психол. журн. — 1996. — Т. 17, № 2. — С. 30–45.

*Ушаков И.Б. и др.* Изменение нервно-эмоционального состояния у летного состава, участвовавшего в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Воен.-мед. журн. — 1994. — № 2. — С. 18–22.

### *Заключение*

Медицинские последствия техногенной катастрофы на ЧАЭС и общие механизмы формирования соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии и населения радиоактивно-загрязненных территорий

Проблема влияния на организм человека «малых доз» радиации остается весьма актуальной и значимой. Ее значимость в научном и практическом отношении определяется медицинскими последствиями аварии на ЧАЭС для значительной когорты «ликвидаторов» и населения длительно проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях (РЗТ). И хотя по прошествии 25 лет острота восприятия Чернобыльской катастрофы в ряду многих событий существенно снизилась, актуальность проблемы ее медицинских последствий с течением времени только возрастает, так как идет процесс накопления новых научных данных, имеющих непреходящую научную ценность.

Цель государственной политики Российской Федерации в области преодоления последствий катастрофы на ЧАЭС — снижение негативных медицинских, социальных и психологических влияний катастрофы на население и ликвидаторов. Государством проделана значительная работа по защите населения и участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, пострадавших вследствие радиационной катастрофы. В ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, основанном в 1991 году, за время его существования прошли экспертное обследование, лечение и реабилитацию более 20 тысяч лиц, пострадавших от радиационных аварий, преимущественно ликвидаторов последствия аварии на ЧАЭС, из различных субъектов Российской Федерации. В основе работы ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России лежит комплексный мониторинг состояния здоровья, внедрение и использование новых медицинских технологий диагностики, лечения и реабилитации пострадавших в радиационных авариях. На протяжении последних 25 лет сотрудники ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС РФ (врачи всех специальностей, генетики, биологи, психологи, научные сотрудники) изучают последствия радиационной аварии у ликвидаторов последствия аварии на ЧАЭС; осуществляют мониторинг состояния здоровья, диагностику и лечение пострадавших. По результатам углубленных медицинских обследований ликвидаторов создан и постоянно пополняется научный регистр, который включает данные на 11,5 тысяч ликвидаторов последствия аварии на ЧАЭС.

Одним из главных последствий Чернобыльской катастрофы явилось загрязнение радионуклидами больших территорий Европы, и прежде всего 3 бывших республик СССР: России, Белоруссии и Украины. По официальным данным на радиоактивно-загрязненных территориях проживает около 2 млн. человек, из которых 45% находится в Белоруссии, 24% в России и 31% на Украине. Не менее значимы последствия аварии на ЧАЭС и для ликвидаторов. Всего в ликвидации последствий аварии в период 1986–1990 г. принимали участие 858 646 человек, в том числе в 1986/87 г — 292 244 человека и в 1988/89 г. — 566 402 человек.

Сложившаяся радиационная обстановка характеризуется масштабностью радиоактивного загрязнения и неравномерностью выпадения изотопов на местности. Радиоактивный состав выпадений представлен преимущественно долгоживущими изотопами, прежде всего  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$ . Заметные по величине активности загрязнения трансурановыми элементами находятся в 30-километровой зоне вокруг ЧАЭС.

В ранний период после аварии ведущим дозообразующим фактором являлись радионуклиды йода, в основном  $^{131}\text{I}$ . За годы, прошедшие после аварии, все большую озабоченность врачей различных специальностей вызывают медицинские последствия аварии на ЧАЭС. Это связано с ростом частоты соматической патологии, с одной стороны, и различными ненаучными домыслами вокруг ущерба для здоровья — с другой. Группой экспертов по радиационной защите в СССР была предложена концепция «безопасного проживания», согласно которой была принята предельная доза облучения в течение 70 лет, равная 35 бэр. Данная концепция была оценена группой экспертов ВОЗ, которые пришли к следующему выводу: «Величина в 35 бэр основана на международных оценках опасности для здоровья ионизирующего излучения. Эксперты ВОЗ полагают, что уровень дозы, а не уровень выпадения радиоактивных веществ на местность является соответствующим основным пределом, так как он представляет собой сумму доз от всех путей облучения».

Эпидемиологическое изучение отдаленной лучевой патологии связано с определенными трудностями. Это обусловлено необходимостью длительного наблюдения за облученными людьми, обязательностью полной и достоверной регистрации причин смерти, оценкой времени облучения и его дозы, распределением облучения по поверхности тела, характеристиками источника облучения для каждого индивида и другими причинами. Особые затруднения возникают при оценке статистических данных о заболеваемости опухолями, так как при воздействии на человека «малых доз» ионизирующей радиации «канцерогенный риск» невозможно констатировать как результат облучения. Для решения указанных вопросов и мониторинга состояния здоровья пострадавших в аварии на ЧАЭС на базе ВЦЭРМ с 1993 г. функционирует Северо-Западный региональный центр Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) с подрегистрами лейкозов, рака щитовидной железы и онкорегистра.

Среди лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нага-саки, к отдаленным последствиям после облучения в дозах, значительно больших, чем после аварии на ЧАЭС, относили возросшую частоту опухолевых заболеваний в течение последующих 30 и более лет. У переживших атомную бомбардировку в Хиросиме был повышен риск развития рака толстой кишки, гортани, придаточных пазух носа, матки, яичников, яичек, желудка, щитовидной железы, легких. Основными факторами риска возникновения опухолей щитовидной железы являлись дозы облучения, пол (у женщин опухоли обнаруживаются чаще) и возраст (отмечена обратная корреляция между возрастом в момент облучения и частотой опухолей). По научным прогнозам, основанным на результате дозиметрии обследованных жителей радиоактивно-загрязненных территорий, дозы внутреннего облучения составляют 0,19–0,84 мЗв/год, а суммарные эквивалентные эффективные дозы колебались от 0,81 до 2,34 мЗв/год. По имеющимся расчетным данным, дозы облучения у населения радиоактивно-загрязненных территорий за послеаварийный период вряд ли могут привести к возникновению специфических заболеваний радиационной этиологии. Свыше 40% ликвидаторов получили дозу облучения от 0,1 до 0,25 Гр при средней продолжительности работ в зонах интенсивного радиационного воздействия около 2 мес. Средняя доза облучения для ликвидаторов 1986 г. составила 0,16 Гр. Коллективная доза внешнего  $\gamma$ -облучения ликвидаторов 1986 г. (117,4 тыс. чел.) составила



9800 чел.-Гр, а в 1987 г. (109,6 тыс. чел.) — 5100 чел.-Гр. Средние индивидуальные дозы внешнего облучения составили соответственно 0,083 Гр и 0,047 Гр. При этом наибольшему облучению подверглись ликвидаторы из Министерства обороны.

По существующим прогнозам у населения на радиоактивно-загрязненных территориях может наблюдаться рост общей заболеваемости в связи с ослаблением функции иммунной системы, загрязнением окружающей среды химическими соединениями и отрицательным психоэмоциональным фоном. По имеющимся научным данным, канцерогенный риск имеет место у тех людей, которые постоянно на РЗТ контактируют с радионуклидами (в первую очередь лесные рабочие в 30-километровой зоне вокруг ЧАЭС) и имеют эффективную эквивалентную дозу более 10 мЗв/год.

Обобщая итоги многолетней работы коллектива Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС России по оценке влияния на организм человека факторов радиационной аварии в Чернобыле, необходимо подчеркнуть, что медицинские последствия радиационных аварий довольно разнообразны и сложны, их можно условно распределить на две группы:

- радиологические, являющиеся результатом непосредственного воздействия ионизирующего излучения;
- различные причины общего расстройства здоровья, обусловленные другими факторами аварии на ЧАЭС нерадиационной природы.

В большинстве научных публикаций по поводу аварии на ЧАЭС в настоящее время принято говорить о комплексном воздействии факторов аварии на организм человека. Это утверждение вытекает из изучения тех механизмов, которые могли привести к нарушению здоровья жителей РЗТ и ликвидаторов последствия аварии на ЧАЭС. Эти механизмы воздействовали на здоровье одномоментно, и в настоящий момент не представляется возможным вычленить какой-либо фактор из комплекса причин расстройств здоровья. К комплексным факторам нарушений здоровья у ликвидаторов последствия аварии на ЧАЭС и жителей радиоактивно-загрязненных территорий можно отнести:

- многолетнее психоэмоциональное перенапряжения, обусловленное фактом «ожидания угрозы здоровью»;
- качественная сторона в ограничении потребления продуктов питания (прежде всего овощей и фруктов) вследствие опасения попадания в организм радионуклидов и токсикантов;
- изменившийся уклад жизни, социальное напряжение в обществе в силу экономических и социальных причин;
- снизившийся после аварии уровень жизни (более низкий, чем на незагрязненных территориях);
- инкорпорация радионуклидов и внешнее облучение.

Все эти факторы привели к ухудшению состояния здоровья населения и ликвидаторов. По данным Северо-Западного регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР), 70% участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС получили дозу внешнего облучения менее 20 сЗв, у 27,4% зафиксирована доза от 20 до 24 сЗв, а 25 сЗв и более получили 2,8%. Таким образом, большинство ликвидаторов последствия аварии на ЧАЭС подверглись вли-

янию так называемых малых доз ионизирующего излучения на организм. Многолетняя динамика общей заболеваемости ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС на протяжении изучаемого периода (с 1987 по 2009 г.) характеризуется постепенным повышением заболеваемости с 1991 по 1999 г. с последующим резким снижением и относительной стабилизацией в 2001–2009 гг. на несколько более высоком уровне, чем в исходных годах (1987–1991 г.).

НРЭР провел анализ многолетней динамики заболеваемости болезнями ведущих классов болезней у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, что позволило выявить ряд особенностей:

- для болезней большинства классов характерна относительная монотонность и автономность динамики заболеваемости. Исключение составили болезни костно-мышечной системы, нервной и сердечно-сосудистой систем, для которых характерен синхронный подъем заболеваемости в 1991–1992 гг., сохранение повышенного уровня заболеваемости на протяжении 1992–2000 гг. с последующим снижением;

- синхронный стремительный рост заболеваемости сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем в 1999 г. по сравнению с предшествующим годом в 1,4–2 раза соответственно, с таким же резким спадом в следующем году. Этот факт позволяет, по опыту других подобных случаев, предположить влияние на данные процессы не патогенетических факторов, а социального фактора (например, нового закона о льготах);

- структура заболеваемости у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в различных регионах Северо-Запада РФ (Ленинградская, Псковская, Калининградская, Мурманская области) и даже в различных административных районах Санкт-Петербурга (Центральный, Выборгский, Калининский и др.) существенно различалась.

Учитывая все вышеперечисленные факторы, можно сделать заключение о преобладающем влиянии местных факторов нерадиационной природы на показатели распространенности болезней среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Влияние радиационного фактора, выраженное слабой дозовой зависимостью уровня заболеваемости, несоразмерно с силой влияния нерадиационных факторов.

Сотрудниками Северо-Западного регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) проведен эпидемиологический анализ интенсивности, структуры, динамики и тяжести инвалидности у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проживающих на территории Северо-Западного региона России, за 1987–2009 гг. Результаты такого анализа позволили установить, что:

- имеется выраженные различия частоты, динамики и структуры тяжести инвалидности по территориям;

- имеющаяся дозовая зависимость инвалидности оказывает значительно более слабое действие на уровни инвалидизации ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, чем влияние местных причинных факторов нерадиационной природы;

- выраженное изменение структуры первичной инвалидности по причинам и тяжести инвалидности в годы снижения инвалидности указывает на изменение спектра причин, обуславливающих этот процесс.

По данным НРЭР, не установлено зависимости уровня смертности от полученной дозы. Вместе с тем установлено, что среди ликвидаторов последствий аварии на

ЧАЭС с отсутствующей дозой облучения показатель смертности был заметно ниже. Одновременно установлен факт более низкого уровня среднегодовой смертности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в Санкт-Петербурге по сравнению с другими регионами Северо-Запада России.

Проведенный НРЭР сравнительный анализ структуры злокачественных новообразований (ЗН) по группам болезней за 2008–2010 гг. показал, что сопоставляемые структуры у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и взрослого населения Санкт-Петербурга не имеют статистически значимых различий. Данный факт свидетельствует о принципиальном сходстве причинных факторов, формирующих заболеваемость ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и мужского населения Санкт-Петербурга в этом возрастном диапазоне. Ведущей локализацией злокачественных новообразований является желудочно-кишечный тракт. Другие локализации уступают более чем в 4 раза, и их показатели очень близки между собой. Последнее указывает на то, что влияние радиационного фактора на заболеваемость злокачественными опухолями у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС из Санкт-Петербурга, не имеет специфических проявлений по состоянию на 2010 г.

Таким образом, эпидемиологическое изучение состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проведенное с целью выявления радиационно-обусловленных последствий участия ликвидаторов в работах в зоне ЧАЭС, позволило сделать следующие выводы: имеется определенная зависимость заболеваемости, распространенности болезней, инвалидности и смертности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС от соматической патологии и злокачественных опухолей, однако влияние на эти эпидемиологические показатели общественного здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС местных причинных факторов нерадиационной природы значительно более сильное, чем доза внешнего облучения или период (как эквивалент облучения) участия в работах на ЧАЭС.

Имеющиеся у нас данные по медицинским последствиям длительного проживания за пределами 30-километровой зоны вокруг ЧАЭС на РЗТ указывают на рост соматической заболеваемости населения. На данный факт указывают статистические данные по заболеваемости жителей РЗТ. По опубликованным научным данным (Марченко Т.А., Алексанин С.С., Дударенко С.В., 2007, 2010), на наиболее загрязненных территориях России и Белоруссии отмечен существенный рост общесоматической заболеваемости. У населения на РЗТ в отдаленном после аварии на ЧАЭС периоде отмечено повышение соматической заболеваемости по классу болезней органов пищеварения, периферической нервной системы, а также сердечно-сосудистой и эндокринной систем. При этом указанная тенденция роста соматической патологии сохраняется на достаточно высоком уровне и до сегодняшнего дня.

Характерной особенностью соматической патологии у жителей РЗТ является ее полиорганность. Так, патология верхних отделов органов пищеварения у обследованных жителей радиоактивно-загрязненных территорий РЗТ в 36,5% случаев являлась основным заболеванием, а в 63,5% сочеталась с патологией сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония — 31,2%, ишемическая болезнь сердца — 32,2%) и наличием очагов хронической ЛОР (42,5%) или одонтогенной (40,3%) инфекции. В результате проведенного статистического анализа отмечена взаимосвязь между возрастом больных и частотой соматической патологии при отсутствии такой связи с радиационными факторами.

Проведенные исследования показали, что 97,9% населения на РЗТ употребляют в пищу привозные продукты питания в сочетании с продуктами приусадебных хозяйств. Следовательно, проживание на РЗТ создает угрозу инкорпорации радионуклидов, одним из путей которой является пища. Частота соматической патологии у населения на РЗТ и употребление в пищу грибов, ягод, продуктов местных хозяйств, охоты и рыболовства, а также уровни загрязненности местности и данные измерений СИЧ не обнаруживают статистически значимую математическую зависимость. Кроме того, клиническая картина ряда заболеваний (гастрита и язвенной болезни на РЗТ) не отличается от таковой в регионе Северо-Запада России, а периоды обострения заболеваний имеют отчетливую сезонность (весна, осень), несмотря на непрерывность проживания на РЗТ обследованных.

В то же время установлено, что дети, проживавшие на территориях с плотностью загрязнения почв  $^{137}\text{Cs}$  15–40 Ки/км<sup>2</sup>, которым на момент аварии на ЧАЭС было 0–4 года, достоверно чаще заболели инфекционными и паразитарными болезнями, а также болезнями органов дыхания, кожи и подкожной клетчатки, чем их одноклассники из районов с более низким уровнем радиационного загрязнения почв. Одновременно, как показали наши исследования, у взрослого населения отмечен отчетливый рост очаговой инфекции.

Суммируя все вышесказанное, можно утверждать, что прямая зависимость между фактором инкорпорации радионуклидов и частотой соматической патологии крайне мало значима.

Отдельно необходимо отметить патологию щитовидной железы, так как рост указанной нозологии на радиоактивно-загрязненной территории отмечен нашими исследованиями и подтверждается рядом других научных данных. Анализ проведенных исследований свидетельствует об отчетливой зависимости доза—ответ в отношении величины относительного риска рака щитовидной железы в диапазоне 0–5 Гр. Ионизирующие излучения в малых дозах также обуславливают развитие тиреоидного рака. Не вызывает сомнений и является научно доказанным факт влияния лучевого воздействия на развитие не только новообразований щитовидной железы, но и гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита, узловых форм нетоксического зоба, тиреотоксикоза. Увеличение заболеваемости раком щитовидной железы связано с внутренним облучением вследствие избирательного накопления ею радиоактивного йода. Эти процессы особенно активны в отношении канцерогенеза в случае инкорпорации изотопов йода в районах эндемичных по зобу и дефициту йода в воде и пищевых продуктах. Именно территории Брянской, Калужской, Смоленской, а также территория юго-востока Белоруссии отвечают указанным условиям, и патология щитовидной железы до 1986 г. на указанных территориях регистрировалась более часто, чем в других регионах.

У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, выполнявших работы в 30-километровой зоне с апреля 1986 г. по ноябрь 1987 г., гипертиреозные состояния были выявлены в 20,2% случаев, а гипотиреоз — в 13,9%. Среди лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии в 1988–1990 годах, гипертиреоз выявлялся у 14,9% обследованных, гипотиреоз — у 5,6%. Высокая частота заболеваемости раком щитовидной железы связана с накоплением в ней радиоактивного йода. Доля лиц с выявленной инкорпорацией йода в ЩЖ среди пребывавших в 30-километровой

зоне в мае 1986 г. составила 55,7%. Облучение ЩЖ сопровождалось первичной острой, затем хронической воспалительной реакцией. Известно, что радиационный мутагенез, канцерогенез и старение являются главными отдаленными последствиями воздействия ионизирующих излучений, они способны запускать аутоиммунные процессы у облученных лиц на фоне генетической детерминации. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выявлена высокая частота мутаций в гипервариабельных мини-сателлитных локусах генов. Ионизирующее излучение даже в небольших пролонгированных дозах приводит к отсроченной репродуктивной гибели (отдаленным летальным мутациям), дестабилизации хромосом, соматическим мутациям и амплификации генов, изменению радиочувствительности измененных клеток, и они существенным образом отличаются от необлученных.

Таким образом, анализ структуры заболеваемости, инвалидности и смертности у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и населения РЗТ имеет ряд общих закономерностей:

за период 1986—2011 гг. отмечен рост соматической патологии у людей, подвергшихся воздействию факторов аварии на ЧАЭС. Чем старше возраст ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и жителей РЗТ, тем чаще выявлялись соматические заболевания;

анализ взаимосвязи частоты соматической патологии и поглощенной дозы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и населения РЗТ не выявил статистической зависимости;

к последствиям аварии на ЧАЭС среди ликвидаторов и жителей РЗТ можно отнести рост патологии (в том числе рака) щитовидной железы.

За прошедшие годы научным коллективом ВЦЭРМ МЧС накоплен значительный опыт и огромные научные данные по изучению механизмов развития соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и жителей радиоактивно-загрязненных территорий.

У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС отмечена диссоциация тропных функций гипофиза (повышение значений ЛГ (ГСИК), пролактина, эстрадиола), а также изменений в системе гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа. Результаты исследования уровней гормонов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС свидетельствуют, что в большинстве случаев выявленные изменения носят устойчивый характер.

Одновременно у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выявлены изменения липидного спектра крови в виде дислипидемии. Заметными оказались изменения в содержании и соотношении апобелков липопротеидов, гиперфруктоземия и повышение концентрации неэтерифицированных жирных кислот. Важным выводом является зависимость атерогенных сдвигов от клинических признаков заболевания, то есть чем глубже патологический процесс, тем более выражены изменения показателей липидного обмена. Существенным в атерогенном риске являются гиперурикемия и гиперлептинемия у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

У всех обследованных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, независимо от вида патологии, было выявлено повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и тромбоцитах, а также выраженный дефицит восстановленного глутатиона. Группа ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

зоне существенно отличалась от группы здоровых лиц по уровню продукции активных форм кислорода (АФК) — супероксид-анион радикала и перекиси водорода нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови. Указанный факт обуславливает и большую степень окислительной деструкции белков и липидов клеточных структур.

У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС были увеличены спонтанная продукция ИЛ-6 и содержание TNF- $\alpha$  на фоне уменьшения количества лимфоцитов периферической крови и снижении индуцированной продукции ИЛ-1 $\beta$ , спонтанной продукции TNF- $\alpha$ .

Исследованиями научных сотрудников ВЦЭРМ МЧС России установлены корреляционные зависимости изученных метаболических параметров с уровнем депрессии, нарушением мышления и когнитивных функций, ухудшением зрительной памяти, снижением мозговых функций.

Согласно полученным данным, в промывных водах бронхов ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС инфекционные возбудители выявлялись в 88% случаев. Среди положительных образцов *Streptococcus pneumoniae* обнаруживался в 100% случаев (40% — моноинфекция; 60% — микст-инфекция). Остальные возбудители выявлялись только в составе микст-инфекции с частотой 36,7% — *Haemophilus influenzae*, по 3,3% — *Moraxella catarrhalis* и *Chlamydia pneumoniae*. Наиболее частое сочетание возбудителей *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* детектировалось в 36,7% случаев. Одновременное присутствие трех микроорганизмов было установлено у 3,3% пациентов.

По данным наших исследований, в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в 83,3% случаев имеется хронический резервуар инфекции в слюне, обусловленной вирусами Эпштейна–Барр и герпеса 6-го типа. Исследование пищеварительной системы установило, что в 80,3% биоптатов НР (*Helicobacter pylori*)-инфицированность распространялась на антрум и тело желудка, в 6,6% случаев НР регистрировался в одном из двух биоптатов. Доля ДНК НР-отрицательных (НР-) образцов составила 13,1%. Полученные в ходе исследования результаты убедительно доказывают высокую степень инфицированности НР ликвидаторов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, проживающих в Северо-Западном регионе России, и не отличаются от аналогичных показателей у пациентов, страдающих различными поражениями гастродуоденальной зоны.

Ликвидаторы уже на ранних стадиях аварии подвергались воздействию химических веществ. На разрушенный реактор было сброшено около 5000 т различных материалов, в том числе 40 т соединений бора, 600 т доломита, 1800 т глины и песка, около 2500 т металлического свинца. В раскаленной зоне (2000 °С) свинец плавился, испарялся в виде высокодисперсной парогазовой фазы и загрязнял окружающую среду. В 1-й месяц после аварии в ряде населенных пунктов на расстоянии 80–120 км от ЧАЭС концентрации свинца превышали ПДК в 10–12 раз. По данным ВЦЭРМ МЧС России, в пробах волос ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выявлено снижение уровня содержания жизненно необходимых биоэлементов: магния, фосфора, кальция, железа, хрома, лития, меди, цинка, селена по сравнению с контрольной группой. При оценке содержания токсических элементов в волосах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выявлено повышенное содержание алюминия, кадмия, рублидия и свинца, которые обладают мощными генотоксичес-



кими мутагенными свойствами (индукторы хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека), снижают антителозависимую и митоген-индуцированную клеточную цитотоксичность и подавляют функции макрофагов. Последние играют крайне важную роль в иммунном ответе, представляя Т-клеткам антиген и запуская иммунный ответ. Исследованиями сотрудников ВЦЭРМ МЧС России установлено, что при остеопеническом синдроме у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС статистически значимо снижены в сыворотке крови жизненно необходимые остеотропные биоэлементы: кальций, фосфор, селен, цинк, медь.

При анализе взаимосвязи дисбаланса микроэлементов с возрастом, местом проживания, питанием, годом участия в ликвидации последствий аварии, поглощенной дозой, спецификой работы достоверных корреляционных связей выявлено не было.

Необходимо отметить, что аналогичные изменения лабораторных показателей у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выявлены нами при обследовании жителей РЗТ. Результаты проведенного исследования состояния здоровья населения на РЗТ выявило следующие закономерности: изучение состояния системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа и системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, гипоталамус—гипофиз—гонады свидетельствовало о диссоциации тропных функции гипофиза (снижение уровней ФСГ и ТТГ при возрастании концентраций ГСИК и пролактина). В ответ на изменения центрального звена системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники—гонады уровень прогестерона во всех группах (как мужчин, так и женщин) возрастал. Одновременно отмечалась тенденция к понижению уровней кортизола и тестостерона. Не обнаружено связей между показателями эндокринного статуса и уровнями загрязненности местности, данными СИЧ, что позволяет говорить о неспецифичности изменений эндокринной системы.

У обследованных на РЗТ отмечены проявления напряжения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы, а также отмечена активация свободнорадикального окисления липидов при дефиците факторов антиоксидантной защиты (ферментного и неферментного звеньев) по сравнению с практически здоровыми и больными с аналогичной патологией в Северо-Западном регионе России.

Изучение психологического статуса жителей РЗТ показало, что ведущим психотравмирующим фактором у обследованных на РЗТ являлись тревога и страх ожидания последствий радиационного облучения. У обследованных на РЗТ отмечены повышенная личностная и реактивная тревожность, ипохондрия, конфликты узкого круга, беспокойство за свое здоровье в связи с проживаем на РЗТ. Еще одним состоянием, используемым как синоним «состояние стресса», является фрустрация, проявлявшаяся у обследованных нами чувством тревоги, апатии, тоски, безразличия, утраты интересов. При этом нами установлено, что чем выше была личностная и реактивная тревожность, тем глубже отмечались признаки метаболических расстройств.

Сравнивая выявленные закономерности регуляторных и метаболических процессов в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и жителей РЗТ совершенно очевидным становится вывод о общих патофизиологических процессах в организме пострадавших от факторов аварии на ЧАЭС. К таким механизмам относятся: психологические нарушения, диссоциация функций гипофиза и нарушение процессов взаимосвязи системы гипоталамус—гипофиз—эндокринные железы, активация СРО липидов при дефиците функции антиоксидантной защиты, изменения иммунной системы в виде нарушения кооперации факторов иммунной защиты.



Указанные процессы протекают на фоне мультиорганной патологии и росте соматической заболеваемости, частоты атеросклеротических поражений и роста очаговой инфекции. При этом убедительных данных о взаимосвязи указанных изменений с уровнем загрязненности местности и данными о поглощенной дозе не получено.

Фундаментальные исследования последних лет (Новицкий А.А., Алексанин С.С., Дударенко С.В. и др., 1998, 2003) показали, что изменения здоровья у лиц, подвергшихся воздействию экстремальных факторов (в том числе факторов аварии на ЧАЭС), связаны с развитием синдрома хронического адаптационного перенапряжения (СХАП). К проявлениям данного синдрома относят: многовариантные жалобы на ухудшение самочувствия, выраженное психоэмоциональное напряжение, снижение умственной и физической работоспособности, снижение функциональной эффективности энергообеспечивающих процессов, дисфункция иммунной системы и факторов неспецифической защиты, депрессия общей резистентности организма, повышение общего уровня заболеваемости. Проведенное нами обследование ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и населения на РЗТ позволяет констатировать развитие СХАП у данных категорий.

Патогенетической основой формирования СХАП являются глубокие эндокринно-метаболические перестройки в организме. Эти изменения обнаружены нами как на органном, так и организменном уровнях. В настоящее время доказано, что изменению психоэмоционального статуса соответствуют определенные изменения функции эндокринной и иммунной систем. Немаловажным фактом, выявленным нами в ходе обследования, является дезинтеграция действия гормонов системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники и гипоталамус—гипофиз—гонады. На этом фоне изменение соотношений уровней половых гормонов способствует усилению катаболических процессов. Эти механизмы приводят к увеличению роли липидов в процессе энергообразования по сравнению с углеводами. Измененная гормональная регуляция в данном случае способствует закреплению роли липидов в обеспечении энергообразования.

Любое увеличение энергопотребления, которое обеспечивается за счет аэробного окисления по классической схеме, совершенно синхронно сопровождается увеличением образования продуктов свободнорадикального окисления. Особенно ярко это проявляется при стрессовых состояниях, когда чем больше экстремальность воздействия вредного фактора, тем сильнее активация перекисного окисления, тем выше вероятность и выраженность повреждения мембран интенсивно делящихся клеток (прежде всего клеток иммунной системы и эпителия органов пищеварения) и срыва адаптационных процессов. На нейтрализацию продуктов перекисного окисления в организме направлена деятельность антиоксидантной системы, включающей в себя ферментное и неферментное звенья. Накопление в организме продуктов перекисного окисления липидов, как уже указывалось выше, играет существенную роль в повреждении клеточных мембран, в том числе и иммунокомпетентных клеток, и тем самым приводит к развитию иммунодефицитных состояний. Повышенная концентрация в организме продуктов перекисного окисления липидов на фоне дезинтеграции функции эндокринной и иммунной систем, напряжении механизмов энергообразования, дифференцировки создает основу патогенеза заболеваний жителей на РЗТ и у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Несомнен и тот факт, что закрепляют указанные патогенетические механизмы повышенный уровень токсических микроэлементов, выявленный в организме ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Таким образом, рост соматической заболеваемости, выявленный среди населения в зоне аварии на ЧАЭС и ликвидаторов, может быть объяснен исходя из положений синдрома хронического адаптационного перенапряжения, который на реализуется через адаптационно-компенсаторные и патологические изменения регуляторных систем организма.

Данный синдром позволяет не только объяснить нарушения здоровья под влиянием длительного воздействия на организм экстремальных факторов (факторов радиационной катастрофы на ЧАЭС), но и обосновать меры профилактики.

Наверное, правильно на сегодняшний день утверждать, что техногенная катастрофа на ЧАЭС вызвала огромный комплекс проблем: радиационной защиты, сохранения здоровья пострадавших от радиоактивного загрязнения территории, разработке концепции безопасного проживания, радиобиологии окружающей внешней среды и др. Правильно было бы говорить и о том, что этап преодоления последствий завершается и на сегодняшний день все более актуальным становится вопрос о сохранении здоровья пострадавших и восстановлении экологии биоты. В этом ключе, на наш взгляд, должны быть расставлены приоритеты: оздоровление экологии, разработка мер по раннему выявлению заболеваний вследствие воздействия на человека комплекса факторов аварии на ЧАЭС, разработка мер профилактики расстройств здоровья у жителей РЗТ и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС должны стать главными направлениями работы в указанной области.

Подводя итоги проделанной работы по преодолению последствий аварии на ЧАЭС, необходимо сделать некоторые выводы:

1. Радиоактивное заражение местности после техногенной катастрофы на ЧАЭС и облучение пострадавших от него людей является несомненно вредным для здоровья человека и биоты фактором.

2. К медицинским последствиям аварии на ЧАЭС для пострадавших групп людей (ликвидаторы последствий аварии, жители радиоактивно-загрязненных территорий) относится рост соматической заболеваемости и частоты рака щитовидной железы.

3. Государственная политика по преодолению последствий аварии на ЧАЭС уникальна, она несомненно минимизировала последствие воздействие на человека факторов аварии на ЧАЭС. Разработанные во ВЦЭРМ МЧС России меры по выявлению, диагностике и профилактике заболеваний у жителей радиоактивно-загрязненных территорий и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС оправдали себя и требуют дальнейшего развития с использованием передовых медицинских технологий.

4. Основными причинами, приведшими к нарушениям здоровья у пострадавших на радиоактивнозагрязненных территориях и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС является комплекс факторов аварии на ЧАЭС, среди которых радиационный фактор не является ведущим.

5. Одним из механизмов развития соматической патологии жителей на радиоактивно-загрязненных территориях и у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС является синдром хронического адаптационного перенапряжения, который можно отнести к механизму «неспецифического» воздействия техногенной радиационной аварии.

6. Разработка мер по выявлению, профилактике соматических расстройств у жителей радиоактивно-загрязненных территорий, оздоровление среды обитания в зоне после аварии на ЧАЭС, сохранение здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС должно стать приоритетом политики государства по данной проблеме.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### **Библиографический список книг и брошюр по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (1987–2010 гг.)**

#### *Библиографические издания*

**Библиографический** указатель монографий, сборников, научных сообщений, статей, тезисов, опубликованных сотрудниками Института биологии Коми научного центра Уральского Отделения Российской академии наук по результатам работ в зоне аварии на Чернобыльской АЭС (1986–2006 гг.) / сост. И.В. Рапота ; отв. ред. А.И. Таскаев ; Рос. акад. наук, Урал. отд-ние, Коми науч. центр, Ин-т биологии. — Сыктывкар : Изд-во Коми науч. центра УрО РАН, 2006. — 60 с. Тираж 250 экз. ISBN 5-89606-260-5.

**Евдокимов В.И.** Авторефераты диссертаций в сфере ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (1990–2010 гг.) : библиогр. указ. / В.И. Евдокимов ; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. — СПб. : Политехника-сервис, 2011. — 117 с. — (Радиация. Радиоактивность. Чернобыль ; вып. 1). Тираж 200 экз. ISBN 978-5-905183-41-6.

**Евдокимов В.И.** Обезвреживание радиоактивных веществ, профилактика и лечение радиационных поражений : аннот. указ. отеч. патентов на изобретения (1994–2010 гг.) ; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. — СПб. : Политехника-сервис, 2011. — 196 с. — (Радиация. Радиоактивность. Чернобыль ; вып. 2, ч. 2). Тираж 100 экз. ISBN 978-5-905183-45-4.

#### **Медицина катастроф : ...**

... списки лит. / сост.: Р.И. Галкина, О.Н. Гурбанова, Ф.И. Ким ; ред. А.И. Краснова ; Рос. нац. б-ка. — СПб., 1994. — [Вып. 1]. — 215 с. Тираж 300 экз.

... мед. помощь в условиях катастроф и стихийных бедствий. Радиационной аварии. Мед. аспекты аварии на ЧАЭС : лит. на рус. яз. 1992–1993 гг. / сост. Р.И. Галкина ; Рос. нац. б-ка. — СПб., 1994. — Вып. 2. — 54 с. Тираж 200 экз.

**Медицинская защита — детям Чернобыля** : указ. лит. (1990–1995 гг.) / сост. Н.Д. Голлоб ; науч. ред. З.М. Чумарина ; Респ. науч. мед. б-ка Минздрава Респ. Беларусь. — Минск : Респ. науч. мед. б-ка, 1995. — 16 с.

**Психоневрологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС** : указ. лит., 1989–1996 гг. / сост. З.М. Чумарина ; науч. ред. С.А. Игумнов ; Респ. науч. мед. б-ка Минздрава Респ. Беларусь. — Минск : Респ. науч. мед. б-ка, 1996. — 73 с. Тираж 45 экз.

**Социально-психологическая реабилитация и социально-правовая защита детей и подростков, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС** : библиогр. указ. публ. по материалам науч. исслед. за 1991–1993 гг. / сост. Л.В. Столярова ; Нац. ин-т образования

Респ. Беларусь [и др.]. — Вып. 1. — Минск, 1993. — 16 с. — (Человек и **Чернобыль**: психол.-пед. пробл.). Тираж 50 экз.

**Социальные** проблемы катастроф : аналит.-библиогр. справ. / редкол.: Денисовский Г.М. (отв. ред.), Микешин Н.И., Мозговая А.В., Поляков В.И. ; Госком. Чернобыль России, Ин-т социол. Рос. акад. наук, Центр общечеловеч. ценностей. — М., 1992. — 84 с. Тираж 150 экз.

**Социальные** проблемы катастроф в России : аннот. библиогр. : [науч.-исслед прогр.] (НИП) Техногенная катастрофа как фактор изменения массового сознания и поведения / Жарицкая И., Жданова М., Козлова Т. ; рук. (отв. ред.) Мозговая А.В. ; Ин-т социол. Рос. акад. наук. — М., 1994. — 190 с. Тираж 100 экз.

**Радиация** и здоровье : рек. список лит. / сост. Ф.В. Эпштейн ; ред. Э.М. Чумарина ; Респ. науч. мед. б-ка. — Минск, 1987. — 26 с. Тираж 300 экз.

**Чернобыль** : библигр. паказ. ... / Нац. б-ка Беларусі [і інш.] склад.: Г.І. Антонова [і інш.]. — Минск : Нац. б-ка Беларусі, 1990—2001. ...

... 1991. — 416 с. Тираж 500 экз.

... 1992. — 1 палова. — 288 с. Тираж 350 экз.

... 1992. — 2 палова. — 272 с. Тираж 250 экз.

... 1993. — 327 с. Тираж 250 экз.

... 1994. — 371 с. Тираж 150 экз.

... 1995—1997 / склад.: А.І. Касінская [і інш.]. — 348 с. Тираж 180 экз.

... 1998—2000 / склад.: А.І. Касінская [і інш.]. — 292 с. Тираж 100 экз.

**Чернобыль** [Электронны рэсурс] : навук.-біблігр. паказальнік, 1991—2003 / Нац. б-ка Беларусі ; склад. А.І. Касінская, З.А. Пятроўская ; навук. рэдактар А.В. Прудзеіна. — Минск : НББ, 2006. — 267 Мбайт. — 1 электрон. аптыч. дыск (CD-ROM) (20 год Чернобылю).

**Чернобыль** — индекс'91 : междисциплинар. указ. лит. по пробл. **Чернобыля** / авт. кол. : Е.Н. Макеева [и др.] ; отв. ред. Г.А. Несветайлов ; Белорус. Ком. «Дети Чернобыля», Науч.-производ. коммерч. центр «Сопричастность-90». — Минск : Университетское, 1991. — Вып. 1. — 190 с. Тираж 500 экз.

**Чернобыль** — экологическое бедствие : аннот. список лит. / сост. М.Д. Григоренко ; ред. Е.С. Бардюкова ; Рос. гос. юнош. б-ка. — М. : РГЮБ, 1997. — 10 с. Тираж 100 экз.

**Чернобыль** : дайджест'93—94 : междисциплинар. указ. лит. по пробл. **Чернобыля** / Е.Н. Макеева, С.Е. Дромашко, Л.М. Каган [и др.] ; под общ. ред. А.Н. Картеля ; ЮНЕСКО, Отд. экол. наук, **Чернобыль**. экол. исслед. сеть [и др.]. — Минск, 1995. — Вып. 3. — 203 с.

**Чернобыль** дайджест'94—95 : междисциплинар. бюл. информ. по пробл. Чернобыля / под общ. ред. А.Н. Картеля ; Центр экол. политики России [и др.]. — Минск, 1996. — Вып. 4. — 273 с. ISBN 985-6194-28-8.

**Чернобыльская** катастрофа : библиогр. науч. лит. / под. ред.: Е.Ф. Конопки, И.В. Ролевича ; М-во по чрезв. ситуациям и защите населения от последствий катастрофы на ЧАЭС, Ин-т радиобиологии Акад. наук Беларуси. — Минск : Право и экономика, 1996. — 273 с. Тираж 300 экз. ISBN 985-6194-14-8.

**Чернобыльская** катастрофа : библиогр. науч. лит. / подгот.: К.В. Фомиченко [и др.] ; под. ред. Е.Ф. Конопки, И.В. Ролевича ; М-во по чрезв. ситуациям и защите населения от последствий катастрофы на ЧАЭС, Ин-т радиобиологии Акад. наук Беларуси. — Минск : Право и экономика, 1996. — 91 с. Тираж 1000 экз.

*Материалы конгрессов, симпозиумов, конференций*

**20 лет** после аварии на Чернобыльской АЭС : мед. последствия : тр. IV науч.-практ. регион. конф. / Моск. обл. науч.-исслед. клинич. ин-т им. М.Ф. Владимирского. —

2006. — М. : МОНИКИ. — 216 с. — (Альманах клинич. медицины ; Т. 10. ISSN 2072-0505.). Тираж 300 экз. ISBN 5-9900012-1-5, ISBN 5-87449-013-2.

**Актуальные** вопросы медицинской реабилитации населения, пострадавшего вследствие **Чернобыльской** катастрофы : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию Респ. диспансера радиац. медицины (Минск, 30 июня 1997 г.). — Минск : Экон. технологии, 1997. — 109 с.

**Актуальные** проблемы дозиметрии : ...

... материалы 5-го междунар. симпоз., 20—21 окт. 2005 г., Минск, Респ. Беларусь / под общ. ред.: С.П. Кундаса, А.Е. Океанова, В.Е. Шевчука. — Минск, 2005. — 329 с.

... материалы 6-го междунар. симпоз., 28—30 нояб. 2007 г., г. Минск, Респ. Беларусь / под общ. ред.: С.П. Кундаса, С.Б. Мельнова, В.Л. Гурачевского. — Минск, 2007. — 119 с. Тираж 100 экз. ISBN 978-985-6823-45-2.

**Актуальные** проблемы современной медицины : материалы науч. конф., посвящ. 60-летию ин-та / редкол.: О.-Я.Л. Бекиш (ред.) [и др.]. — Витебск, 1994. — Т. 1. — 161 с. ; Т. 2. — 156 с.

**Беларусь и Чернобыль.** 15 трудных лет : материалы междунар. науч.-практ. конф. «Медицинские последствия **Чернобыльской** катастрофы. 15 лет спустя» (4—6 апр. 2001 г., г. Гомель). — Минск, 2001. — Т. 1. — 203 с. Тираж 250 экз.

**Биологические** эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды = Biological effects of low dose ionizing radiation and radioactive pollution on environment : ...

... БИОРАД-2001 : тез. докл. междунар. конф. / редкол.: А.И. Таскаев (отв. ред.), А.Г. Кудяшова, О.В. Ермакова, О.Н. Попова ; Ин-т биологии Коми науч. центра Урал. отд-ния Рос. акад. наук [и др.]. — Сыктывкар : Изд-во Коми науч. центра УрО РАН, 2001. — 262 с.

... БИОРАД-2006 : междунар. конф. : Сыктывкар, 28 февр. — 3 марта 2006 г. : тез. докл. / редкол.: А.И. Таскаев (отв. ред.), А.Г. Кудяшова, О.В. Раскоша ; Ин-т биологии Коми науч. центра Урал. отд-ния Рос. акад. наук [и др.]. — Сыктывкар : Изд-во Коми науч. центра УрО РАН, 2006. — 186 с. Тираж 250 экз. ISBN 5-89606-259-1.

**Влияние Чернобыльской** катастрофы на психическое здоровье населения : тез. докл. II респ. науч.-практ. конф., Пинск, 14—15 окт. 1992 г. / подгот.: В.Д. Королев, Т.В. Докукина. — Минск, 1992. — 61 с. Тираж 125 экз.

**Диагностика,** лечение и реабилитация пострадавших в чрезвычайных ситуациях: (в память 15-й годовщины катастрофы на Чернобыль. АЭС) : материалы междунар. междисциплин. науч.-практ. конф. (25—26 апр. 2001 г.) / редкол.: В.В. Фаттахов [и др.] ; Минздрав Рос. Федерации, М-во по делам гражд. обороны и чрезв. ситуациям Респ. Татарстан, Минздрав Респ. Татарстан [и др.]. — Казань : Медицина, 2001. — 304 с. Тираж 330 экз. ISBN 5-7645-0201-2.

**Жизнь** после Чернобыля: 16 лет спустя : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 15-летию Респ. диспансера радиац. медицины (Минск, 20 июня 2002 г.). — Минск : Респ. диспансер радиац. медицины, 2002. — 239 с. Тираж 300 экз.

**Здоровье** детей Беларуси в современных экологических условиях: к последствиям **Чернобыль.** катастрофы : сб. материалов VI съезда педиатров Респ. Беларусь. — Минск, 1993. — 214 с. Тираж 350 экз.

**Итоги** оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС : тез. докл. респ. науч.-практ. конф. / редкол.: Ю.П. Спиженко [и др.] ; Минздрав УкрССР. — Киев, 1991. — 290 с. Тираж 500 экз.

**Ликвидаторы** последствий аварии на ЧАЭС : состояние здоровья : материалы междунар. консультатив. совещ. по проекту «Ликвидатор», Санкт-Петербург, 27 июня —

1 июля 1994 г. и науч.-практ. конф. «Состояние здоровья и оказание медицинской помощи ликвидаторам России», Обнинск, 12—14 дек. 1994 г. — М. : ИздАт, 1995. — 160 с. — (Б-ка журн. «Мед. радиология и радиац. безопасность»). Тираж 1000 экз.

**Материалы** I науч.-практ. конф., Минск, 26—27 дек. 1989 г. / Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины. — Минск : НИИРМ, 1990. — 242 с.

**Материалы** симпозиума, посвященного клинике, диагностике и лечению патологических состояний при экстремальных воздействиях, Москва, дек. 1993 г. — М., 1993. — 88 с.

**Медико-биологические последствия Чернобыльской катастрофы** : материалы междунар. науч. конф. (15—16 окт. 2009 г.) / редкол.: Е.Ф. Конопля (гл. ред.) [и др.]. — Гомель : Ин-т радиологии, 2009. — 179 с. Тираж 115 экз. ISBN 978-985-6765-14-1.

**Медико-биологические последствия Чернобыльской катастрофы: 10 лет спустя.** Актуальные вопросы военной медицины спецслужб Украины : междунар. науч.-практ. конф., 19—20 апр. 1996 г. / ред.: М.П. Захараш [и др.] ; Служба безопасности Украины, Воен.-мед. упр. — Киев : Генеза, 1997. — 345 с. ISBN 966-504-081-2.

**Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции** : материалы науч. конф., 11—13 мая 1988 г., Киев. — Киев : Здоровья, 1988. — 232 с. Тираж 300 экз.

**Медицинские аспекты радиоактивного воздействия на население, проживающее на загрязненной территории после аварии на Чернобыльской АЭС** : материалы междунар. науч. симпози., май 1994 г., г. Гомель. — Гомель, 1994. — 90 с. Тираж 300 экз.

**Медицинские и экологические эффекты ионизирующей радиации: к 15-летию аварии на Чернобыль. АЭС** : материалы I междунар. науч.-практ. конф., 21—22 июня 2001 г., Северск—Томск / под ред. Р.М. Тахауова. — Томск : Графика, 2001. — 189 с. Тираж 500 экз.

**Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС** : материалы науч.-практ. симпози., г. Обнинск, 18—20 мая 1994 г. — М. : ИздАт, 1995. — 160 с. — (Б-ка журнала «Мед. радиология и радиац. безопасность»). Тираж 1000 экз.

**Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: 15 лет спустя** : материалы междунар. науч.-практ. конф., 4—6 апр. 2001 г., г. Гомель. — Мозырь : Белый ветер, 2001. — 515 с. Тираж 350 экз. ISBN 985-447-318-X.

**Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: итоги 15-летних исследований**, 4—8 июн. 2001 г., Киев, Украина : 3-я междунар. конф. : тез. докл. — Киев : МОРИОН, 2001. — 336 с. — (Междунар. журн. радиац. медицины : офиц. журн. ассоц. «Врачи Чернобыля» / Науч. центр радиац. медицины Акад. мед. наук Украины). Тираж 3000 экз. ISSN 1562-1154.

**Международная конференция «Наука и медицина — Чернобылю»**, Минск, 10—13 нояб. 1993 г. : тез. докл. — Минск : Ин-т геологии, геохимии и геофизики Акад. наук Беларуси, 1993. — 184 с. Тираж 500 экз.

**Мир после Чернобыля** : междунар. конгр. : науч. докл. мед. секции конгр. / Междунар. ассоц. гуманист. сотрудничества, Белорус. благотворит. фонд «Детям Чернобыля», [Б.г., 1992?] — 57 с. Тираж 200 экз.

**Молодые ученые в решении проблемы ликвидации медицинских последствий Чернобыльской катастрофы сегодня и в будущем** : материалы междунар. науч. конгр., 19—21 сент. 1994 г., г. Гомель / редкол.: Ю.И. Банджевский (отв. ред.) [и др.]. — Гомель, 1994. — 63 с. Тираж 300 экз.

**Наследие Чернобыля** : материалы науч.-практ. конф. «Медико-психологические, радиоэкологические и социально-экономические аспекты ликвидации последствий аварии на ЧАЭС по Калужской обл.» : ...

... вып. 2 : 10 лет спустя ... / редкол.: А.Ф. Цыб (пред.) [и др.] ; Администрация Калуж. обл., Мед. радиол. науч. центр Рос. акад. мед. наук, Всерос. науч.-исслед.



ин-т сел.-хоз. радиологии и агроэкологии Рос. акад. сел.-хоз. наук. — Калуга ; Обнинск, 1996. — 310 с. Тираж 500 экз.

... вып. 3 : 15 лет спустя / редкол.: В.А. Игнатов [и др.] ; Правительство Калуж. обл. Деп. соц. политики Калуж. обл. Деп. здравоохранения и лекарств. обеспечения Калуж. обл. [и др.]. Калуга ; Обнинск : Облиздат, 2001. — 346 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-89653-143-5.

... вып. 4 : 20 лет спустя / Калуга, 20 апр. 2006 г. — Калуга, 2006. — 199 с. Тираж 100 экз. ISBN 5-901968-12-3.

**Научно-практические подходы к согласованному решению социально-экономических проблем Чернобыльской катастрофы** : материалы науч.-практ. конф. (Киев, 1995 г.) / отв. ред.: С.И. Дорогунцов, В.И. Ольшевский ; Нац. акад. наук Украины, Совет по изучению производительных сил Украины. — Киев, 1995. — 152 с.

**Научные** и гуманитарные инициативы в поддержку ликвидаторов и жертв Чернобыльской катастрофы : материалы конф. 9 окт. 2008 г., г. Вильнюс / Ин-т демократич. политики [и др.]. — Вильнюс : Eugimas, 2008. — 107 с. ISBN 978-9955-790-37-2.

**Отдаленные** медицинские последствия Чернобыльской катастрофы : материалы 2-й междунар. конф., 1—6 июня 1998 г., Киев, Украина / под ред.: А.И. Нягу, Г.Н. Сушкевича. — Киев : Чернобыльинтеринформ, 1998. — 654 с.

**Практические подходы** по формированию здорового образа жизни на загрязненных радиацией территориях : материалы науч.-практ. конф. (г. Минск, 18—19 июня. 2009 г.) : отчет о реализации проекта «Информационно-просветительская программа по здоровому образу жизни в регионах, пострадавших в результате Чернобыльской аварии» / авт.-сост. Д.Ю. Субцельный. — Минск : Белсэнс, 2009. — 60 с. Тираж 500 экз. ISBN 978-985-6946-03-8.

**Проблемы** и перспективы развития медицины в постчернобыльский период : сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых : вып. 7 : в 2 т. / редкол.: С.В. Жаворонок [и др.]. — Гомель, 2007. — Т. 1. — 214 с ; Т. 2. — 231 с. ISBN 978-985-506-039-1 (Общ.), ISBN 978-985-506-040-7 (Т. 1), ISBN 978-985-506-041-4 (Т. 2). Тираж по 80 экз.

**Проблемы** питания детей в условиях загрязнения среды радионуклидами : материалы конф. — Минск : Польша, 1993. — 117 с.

**Радиационные аспекты** Чернобыльской аварии : тр. 1-й всесоюз. конф., Обнинск, июнь 1988 г. : в 2 т. / под общ. ред. Ю.А. Израэля ; Ком. по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды М-ва экологии и природ. ресурсов Рос. Федерации [и др.]. — СПб. : Гидрометеоиздат, 1993. — Т. 1 : Радиоактивное загрязнение природных сред. — 408 с. ; Т. 2. — 397 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-286-01026-1.

**Радиобиологический съезд**, Киев, 20—25 сент. 1993 г. : тез. докл. — Пушкино, 1993. — Ч. 1. — 444 с. ; Ч. 2. — 445—777 с. ; Ч. 3. — 781—1179 с. Тираж 425 экз. ISBN 5-20—0577-7.

**Радиоэкологическая ситуация** в Белоруссии после Чернобыльской аварии, медико-биологические последствия и научное обоснование мероприятий по радиационной защите населения : докл. на конф. «Науч.-практ. аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиац. воздействию в результате аварии на Чернобыл. АЭС» / В.С. Казаков, В.А. Матюхин, Я.Э. Кенигсберг [и др.]. — Минск, 1991. — 30 с. Тираж 500 экз.

**Результаты** и задачи медицинского наблюдения за состоянием здоровья участников ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 12-й годовщине со дня чернобыл. трагедии / под ред. П.Н. Любченко ; Моск. обл. науч.-исслед. клинич. ин-т им. М.Ф. Владимирского [и др.]. — М., 1998. — 128 с.

**Республиканский семинар** «Организация работы с родителями по формированию навыков здорового образа жизни и безопасной жизнедеятельности детей, проживающих



в районах, пострадавших от катастрофы на **Чернобыльской АЭС**» 20—21 янв. 2004 г., г. Гомель, пансионат «Золотые пески» / сост.: Г.А. Соколик [и др.]. — Минск, 2004. — 171 с. Тираж 30 экз.

**Сборник** материалов конференции «**Чернобыльская катастрофа и медико-психологическая реабилитация пострадавших**» / подгот.: Т.В. Белоокая [и др.]. — Минск : Дети Чернобыля, ...

... 1992. — 160 с. Тираж 400 экз.

... 1993. — 125 с. Тираж 125 экз.

**Сборник** статей науч.-практ. конф. «**Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы**» : к 25-летию клиники НИКИ РМиЭ / ред. совет.: А.Г. Мрочек [и др.]. — Минск : Нерей, 1997. — 311 с. Тираж 200 экз.

**Система** дистанционного консультирования и информирования населения территорий России и Беларуси, подвергшихся загрязнению радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС» : междунар. науч.-практ. конф., Дубна, 8—9 окт. 2007 г. : сб. материалов / под общ. ред. Т.А. Марченко. — Дубна : Международ. ун-т природы, о-ва и человека «Дубна», 2007. — 281 с. Тираж 500 экз. ISBN 978-5-89847-217-7.

**Современные** проблемы биоиндикации и биомониторинга = Problems of today in bioindicatation and biomonitoring : тез. докл. XI междунар. симп. по биоиндикаторам, Сыктывкар, 17—21 сент. 2001 г. / редкол.: А.И. Таскаев (отв. ред.) [и др.] ; Ин-т биологии Коми науч. центра Урал. отд-ния Рос. акад. наук [и др.]. — Сыктывкар : Изд-во Коми науч. центра УрО РАН, 2001. — 401 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-89606-101-3.

**Состояние** здоровья населения Народического района Житомирской области, а также других контролируемых по радиационному фактору районов УССР : материалы науч.-практ. конф., 24—25 окт. 1989 г., Киев / редкол.: А.Е. Романенко (отв. ред.) [и др.]. — Житомир : Облполиграфиздат, 1990. — 146 с.

**Социально-психологическая реабилитация населения, пострадавшего от экологических и техногенных катастроф** = Psycholosocial rehabilitation of population suffered of ecological and technical catastrophe:

... II междунар. конф., Могилев, Респ. Беларусь, 21—22 сент. 1995 г. : [программа, тезисы] / подгот.: Л.А. Пергаменщик (пред.) [и др.]. — Минск : НИИ МО Беларуси, 1996. — 107 с. Тираж 200 экз.

... III междунар. конф., Минск, Респ. Беларусь, 27—30 мая 1996 г. : материалы конф. / подгот.: Л.А. Пергаменщик [и др.]. — Минск : Нац. ин-т образования, 1996. — 133 с. Тираж 200 экз.

... IV междунар. конф, Минск, Респ. Беларусь, 29 мая — 1 июня 1997 г. : материалы конф. / подгот.: Л.А. Пергаменщик. — Минск : Нац. ин-т образования, 1997. — 145 с. Тираж 200 экз.

... VI междунар. конф, Минск, Респ. Беларусь, 26—29 мая 1999 г. : материалы конф. / редкол.: Л.А. Пергаменщик (гл. ред.) [и др.]. — Минск : Нац. ин-т образования, 1999. — 293 с. Тираж 100 экз.

... VII междунар. конф., Минск, Респ. Беларусь, 30 мая — 2 июня 2000 г. : материалы конф. / Редкол.: Л.А.Пергаменщик (отв. ред.) [и др.]. — Минск : Нац. ин-т образования, 2000. — 306 с. Тираж 200 экз.

... VIII междунар. конф., Минск, Респ. Беларусь, 7—8 июня 2001 г. : материалы конф. / редкол.: Л.А. Пергаменщик (гл. ред.) [и др.]. — Минск : Нац. ин-т образования, 2001. — 329 с. Тираж 150 экз.

... тез. IX междунар. конф., Минск, Респ. Беларусь, 5 нояб. 2003 г. / редкол.: Л.А. Пергаменщик [и др.]. — Минск : Нац. ин-т образования, 2003. — 155 с. Тираж 100 экз. ISBN 985-465-097-9.

**Социальные** последствия аварии на Чернобыльской АЭС : тез. докл. и выступлений на науч. конф. по итогам выполнения программы «Чернобыль-социум», 17—18 дек. 1991 г., Москва / редкол. Л.И. Воротина [и др.] ; Гос. ком. СССР по нар. образованию, Гл. упр. высш. учеб. заведений, подгот. и переподгот. кадров М-ва сел. хоз-ва и продовольствия СССР, Моск. сел.-хоз. акад. им. К.А. Тимирязева. — М., 1991. — 121 с. Тираж 150 экз.

**Тезисы** докл. на междунар. науч. конф. «Фундаментальные и прикладные аспекты радиобиологии: биологические эффекты малых доз и радиоактивное загрязнение среды (радиоэкологические и медико-биологические последствия катастрофы на ЧАЭС)», 16—17 апр. 1998 г. / редкол.: Е.Ф. Конопля (пред.) [и др.]. — Минск : Право и экономика, 1998. — 281 с. Тираж 300 экз.

**Тезисы** докладов респ. науч.-практ. конф. по радиобиологии и радиоэкологии (20—21 дек. 1990 г.) / редкол. : Е.Ф. Конопля (пред.) [и др.]. — Минск, 1990. — 189 с. Тираж 250 экз.

**Тезисы** респ. конф. «Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС» ... (12—14 марта 1991 г.) / Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины [и др.]. — Минск, 1991. — 282 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-7815-1433-3.

... III, Гомель, 15—7 апр. 1992 г. / редкол.: В.А. Матюхин [и др.]. — Минск, 1992. — Ч. 1 : Разд. 1—2 (начало). — 177 с. ; Ч. 2 : Разд. 2 (окончание) — 3. — 163 с. ; Ч. 3 : Разд. 4—7. — 195 с. Тираж 800 экз.

**Фундаментальные** и прикладные проблемы радиобиологии и радиоэкологии : сб. материалов науч.-практ. конф. молодых ученых, 23—24 апр. 2002 г. / редкол.: Е.Ф. Конопля (пред.) [и др.]. — Минск : Ин-т радиобиологии, 2002. — 245 с. Тираж 120 экз.

**Христианство** и медицина : II белорус.-амер. науч.-практ. конф. врачей : актуальные пробл. медицины = Actual issues of medicine : 14-я науч. сессия Гомел. гос. мед. ун-та, посвящ. 18-летию катастрофы на Чернобыл. АЭС, 13—15 апр. 2004 г., г. Гомель : сб. рецензир. ст., представленных на конф. / редкол.: С.В. Жаворонок [и др.]. — Гомель : Амарелло, 2004. — Ч. 1. — 137 с. ; Ч. 2 — 131 с. ; Ч. 3. — 121 с. ; Ч. 4. — 142 с. ; Ч. 5. — 171 с.

**Чернобыльская** катастрофа — 12 лет спустя : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 10 и 12 годовщине со дня Чернобыл. катастрофы (18 апр. 1996 г. и 24 апр. 1998 г.) : тез. докл. и выступлений / под общ. ред. Н.Д. Тараканова. — М., 1998. — 223 с.

**Чернобыльская** катастрофа 15 лет спустя : науч.-практ. аспекты пробл. : материалы Обл. науч.-практ. конф., Могилев, 26 апр. 2001 г. / под общ. ред. Н.Г. Кручинского. — Минск : Тесей, 2001. — 414 с. Тираж 300 экз. ISBN 985-463-018-8.

**Чернобыльская** катастрофа, 20 лет спустя : материалы междунар. науч.-практ. конф., 20 апр. 2006 г. / под общ. ред. Н.Д. Тараканова ; Ком. межрегион. связей и нац. политики г. Москвы, Рос. акад. естествен. наук, МООН «Центр социальной защиты инвалидов Чернобыля» [и др.]. — М. : Рос. акад. естествен. наук, 2006. — 144 с.

**Чернобыльская** катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и мед.-психол. реабилитация пострадавших : ...

... сб. материалов конф. / подгот.: Т.В. Белоокая [и др.]. — Минск : Белорус. ком. «Дети Чернобыля», 1994. — 191 с. Тираж 500 экз.

... IV междунар. конф. : сб. материалов / редкол.: Л.Н. Астахова [и др.]. — Минск : Дзеці Чарнобыля, 1995. — 446 с. Тираж 500 экз.

**Экологическая антропология** : ежегодник : ...

... / под ред. Т.В. Белоокой ; Белорус. акад. экол. антропологии, Белорус. ком. «Дзеці Чарнобыля» [и др.]. — Минск, 1997. — Вып. 2. — 526 с. Тираж 300 экз.

... материалы VI Междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период», 25—27 марта 1998 г. / под общ. ред. Т.В. Белоокой ; Белорус. акад. экол. антропологии, Белорус. ком. «Дзеці Чарнобыля». — Минск : Дзеці Чарнобыля, 1998. — 367 с. Тираж 300 экз. ISBN 985-6486-01-7.

... материалы VII междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыль. период», 27—29 сент. 1999 г. / под общ. ред. Т.В. Белоокой. — Минск : Бел. ком. «Дзеці Чарнобыля», 1999. — 457 с. Тираж 300 экз. ISBN 985-6486-02-5.

... материалы VIII Международ. науч.-практич. конференции «Экология человека в постчернобыльский период», 4—6 окт. 2000 г. / под общ. ред. Т.В. Белоокой. — Минск : Дзеці Чарнобыля, 2001. — 373 с. Тираж 300 экз. ISBN 985-6486-05-X.

... материалы IX Междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период», 27—29 сент. 2001 г. / под общ. ред. Т.В. Белоокой. — Минск : Дзеці Чарнобыля, 2002. — 360 с. Тираж 300 экз. ISBN 985-6486-07-6.

... материалы X междунар. науч.-практ. конф. «Отдаленные последствия Чернобыльской катастрофы: экол., мед. и соц. аспекты. Реабилитация пострадавших», 25—27 сент. 2002 г. / под общ. ред. Т.В. Белоокой. — Минск : Дзеці Чарнобыля, 2003. — 390 с. Тираж 300 экз. ISBN 985-6468-09-2.

... материалы XI междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период», 3—5 нояб. 2003 г. / науч. ред. Е.И. Скугаревская. — Минск : Дзеці Чарнобыля, 2004. — 513 с. Тираж 300 экз. ISBN 985-6486-10-6.

... / науч. ред. Е.Ф. Конопля ; Белорус. ком. «Дзеці Чарнобыля», Ин-т радиобиологии Нац. акад. наук Беларуси, Белорус. обществ. об-ние участников ликвидации аварии на Чернобыл. АЭС «Дапамога». — Минск : Дзеці Чарнобыля, 2005. — 413 с. ISBN 985-6486-12-2.

... / гл. ред. А.Е. Океанов ; Ин-т радиологии им. О. Хуга, Белорус. ком. «Дети Чернобыля», Междунар. гос. экол. ун-т им. А.Д. Сахарова. — Минск : Дзеці Чарнобыля, 2006. — 373 с. Тираж 300 экз.

... материалы XIV междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период», г. Минск, 15—17 нояб. 2006 г. / гл. ред. С.Б. Мельнов. — Минск : Дзеці Чарнобыля, 2007. — 469 с. Тираж 300 экз. ISBN 985-6486-14-9.

... / гл. ред. Л.И. Тегако ; Ин-т истории Нац. акад. наук Беларуси, Фонд «Арника» помощь больным с радиоиндуцированным раком щитовидной железы, Белорус. ком. «Дети Чернобыля». — Минск : Дзеці Чарнобыля, 2008. — 325 с. Тираж 150 экз. ISBN 978-985-442-601-3

... гл. ред. Л.И. Тегако ; Ин-т истории Нац. акад. наук Респ. Беларусь [и др.]. — Минск : Дзеці Чарнобыля, 2010. — 339 с. Тираж 300 экз. ISBN 978-985-90236-1-3.

**Эколого-генетические последствия воздействия на окружающую среду антропогенных факторов** : тез докл. всесоюзн. координац. совещания / редкол.: А.И. Таскаев (отв. ред.), В.А. Шевченко, Э.И. Кирушева ; Ин-т биологии Коми науч. центра Урал. отд-ния Рос. акад. наук [и др.]. — Сыктывкар, 1989. — 130 с.

#### *Общие вопросы*

**20 лет** после Чернобыльской катастрофы : сб. науч. тр. / сост.: Ю.И. Бондарь [и др.] ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Бела-

рус, Полес. гос. радиац.-экол. заповедник. — Гомель : Ин-т радиологии, 2006. — 258 с. Тираж 300 экз. ISBN 985-6765-20-X.

**20 лет** после Чернобыля : Республика Беларусь: цифры и факты : сборник / Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыль. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Ин-т радиологии. — Гомель : Ин-т радиологии, 2006. — 91 с.

**Афонасенко Ю.Б.** Катастрофа на Чернобыльской АЭС : история — современность : науч. монография / Ю.Б. Афонасенко. — М., 2007. — 356 с.

**Ближайшие** и отдаленные последствия радиационной аварии на Чернобыльской АЭС / под ред.: Л.А. Ильина, Л.А. Булдакова. — М. : Ин-т биофизики, 1987. — 773 с.

**Брестская область** : аналит. обзор радиац.-гигиен. и соц.-экон. ситуации / А.С. Судас [и др.] ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыль. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Брест. обл. исполнит. ком., Ин-т радиологии. — Минск, 2004. — 32 с. Тираж 60 экз.

**Давыдов Б.И.** Ядерный и радиационный риск: человек, общество и окружающая среда / Б.И. Давыдов, Б.Н. Ушаков ; под ред. И.Б. Ушакова. — М. ; СПб. : Фолиант, 2005. — 234 с. ISBN 5-93929-134-1. Тираж 500 экз.

**Дьяченко А.А.** Чернобыль: катастрофа. Подвиг. Уроки и выводы : (монография) / авт.-сост.: А.А. Дьяченко, И.Д. Грабовой, Л.Н. Ильин. — М. : Интер-Весы, 1996. — 784 с. ISBN 5-86490-019-2.

**Заявление** группы ученых, работающих в области радиационной безопасности и радиационной медицины, в связи с ситуацией, обусловленной аварией на Чернобыльской атомной электростанции. — М., 1989. — 27 с. — (Информ. бюл. 5 окт., 1989 / Межвед. совет по информ. и связям с общественностью в обл. атом. энергии, Центр обществ. информ.).

**Ильин Л.А.** Реалии и мифы Чернобыля / Л.А. Ильин. — ...

... М. : Alara, 1994. — 445 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-900787-01-X.

... 2-е изд., испр. и доп. — М. : Alara, 1996. — 473 с. Тираж 2000 экз. ISBN 5-900787-02-8.

**Ильин Л.А.** Чернобыль: миф и реальность / Л.А. Ильин. — М. : Мегполис, 1995. — 397 с. ISBN 5-86640-004-9.

**Информационные** аспекты аварии на Чернобыльской АЭС / А.Р. Уваренко [и др.] ; ред. А.Р. Уваренко. — Киев, 1998. — 144 с.

**Информационные** и справочные материалы о последствиях Чернобыльской катастрофы, ходе и объемах работ по их преодолению : Могилев. обл. / М-во по чрезв. ситуациям и защите населения от последствий катастрофы на Чернобыль. АЭС. — Минск, 1996. — 68 с.

**Квалиметрия** жизни и отдаленные радиационные последствия Чернобыльской экологической катастрофы / И.Б. Ушаков, С.И. Гусев, Б.И. Давыдов [и др.] ; отв. ред. А.П. Прудников ; Вычисл. центр Рос. акад. наук, Гос. науч.-исслед. испытат. ин-т Минобороны Рос. Федерации (авиаци. и космич. медицины). — М. : ВЦ РАН, 1999. — 122 с. Тираж 20 экз.

**Крупные** радиационные аварии: последствия и защитные меры / Р.М. Алексахин, Д.А. Булдаков, В.А. Губанов [и др.] ; под общ. ред.: Л.А. Ильина, В.А. Губанова. — М. : ИздАТ, 2001. — 752 с.

**Моделирование** аварии на ЧАЭС : обзор по материалам зарубеж. печати / Н.И. Безбатченко, Г.А. Котельников, Л.Н. Нефедова [и др.] ; М-во атом. энергетики и пром-сти, Ин-т атом. энергии им. И.В. Курчатова. — М. : ИАЭ, 1991. — 97 с. Тираж 120 экз.

**Научное** решение чернобыльских проблем : итоги 10-летия : основные итоги науч. обеспечения реализации гос. программ Респ. Беларусь по преодолению последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС на 1996—2000 и 2001—2005 гг. : информ.-аналит. бюл. / подгот.: Н.Я. Борисевич, И.Я. Поплыко, Я.Э. Кенигсберг ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Ин-т радиологии. — Гомель : Ин-т радиологии, 2006. — 80 с. Тираж 150 экз.

**Нестеренко В.Б.** Масштабы и последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС для Беларуси, Украины и России / В.Б. Нестеренко ; Беларус. ин-т радиац. безопасности, Минск. междунар. образоват. центр. — Минск : Право и экономика, 1996. — 73 с. Тираж 500 экз. ISBN 985-6194-24-5.

**Нормализация** радиационной обстановки при ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС / И.К. Степанов, Е.А. Константинов, Ю.М. Симановский [и др.] ; под ред. Е.А. Константинова ; Ленингр. АЭС. — Сосновый Бор, 2006. — 208 с. Тираж 200 экз.

**Трофименко А.П.** Технические, социально-экономические радиоэкологические и медицинские аспекты работ, выполненных в мире за 1986—1997 гг. в связи с Чернобыльской аварией / А.П. Трофименко, Ж.И. Писанко, О.М. Куправа. — Киев, 1999. — 15 с. — (Препринт / Акад. наук Украины, Ин-т ядер. исслед. ; КИЯИ-99-3). Тираж 120 экз.

**Ушаков И.Б.** Человек в небе Чернобыля : летчик и радиац. авария / И.Б. Ушаков, Б.И. Давыдов, С.К. Солдатов. — Ростов н/Д : Изд-во Ростов. ун-та, 1994. — 165 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-7507-0218-9.

**Факторы** риска последствий Чернобыльской катастрофы / А.Б. Чешевик, И.В. Ролевич, А.Ф. Маленченко [и др.] ; Ин-т соц.-полит. исслед. при Адм. Президента Респ. Беларусь. — Минск : ИСПИ, 2001. — 319. Тираж 200 экз. ISBN 985-446-050-9.

**Экологические,** медико-биологические и социально-экономические последствия катастрофы на ЧАЭС в Беларуси / гл. ред. Е.Ф. Конопля ; Ин-т радиобиол. Акад. наук Беларуси [и др.]. — Минск, 1996. — 280 с. Тираж 300 экз.

#### *Международные проекты (программы, отчеты)*

**Анализ** путей переноса и дозовое распределение : совмест. науч. проект JSP-5 : заключ. отчет EUR 16541 EN / ред.: П. Якоб, И. Лихтарев. — Люксембург : Брюссель : Европ. комис., 1996. — V, 128 с. ISBN 92-827-5207-0.

**Атлас** загрязнения Европы цезием после аварии на Чернобыльской атомной станции : совмест. науч. проект № 6 : заключ. отчет EUR 16542 EN / ред.: М. де Корт, Ю.С. Цатуров. — Люксембург ; Брюссель : Комис. европ. сообщества, 1996. — V, 31 с. ISBN 92-827-5199-6.

**Гуманитарные** последствия аварии на Чернобыльской АЭС: стратегия реабилитации : отчет, подгот. по поручению ПРООН и ЮНИСЕФ при поддержке УКГД ООН и ВОЗ / Программа развития ООН, Дет. фонд. — Минск : Юнипак, 2002. — 75 с. Тираж 1500 экз. ISBN 985-6418-40-2.

**Здоровое** материнство : темат. проект междунар. программы CORE / подгот: Л.В. Жуковская [и др.] ; под общ. ред. А.С. Судаса ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Брест. фил. Ин-та радиологии. — Гомель : Ин-т радиологии, 2008. — 27 с. Тираж 40 экз. ISBN 978-985-6765-41-7.

**Итоговый** доклад о Совещании по рассмотрению причин и последствий аварии в Чернобыле : докл. междунар. консультатив. группы по ядер. безопасности. — Вена : МАГАТЭ, 1988. — 110 с. — (Серия изд. по безопасности).

**Медицинские** последствия Чернобыльской аварии : результаты пилот. проектов АЙФЕКА и соответств. нац. программ : науч. отчет : WHO/ ЕНУ 95.19 : [перевод]. — М. : Видар, 1996. — 559 с. Тираж 2000 экз. ISBN 5-88429-009-8.

**Молекулярные**, клеточные и биологические характеристики рака щитовидной железы у детей : проект эксперим. сотрудничества № 8 : заключ. отчет EUR 16538 EN / ред.: Е.Д. Вильямс, Н.Д. Тронько. — [Б. м.], 1996. — VIII, 119 с.

**Наследие** Чернобыля: мед., экол. и соц.-экон. последствия и рекомендации правительствам Беларуси, Рос. Федерации и Украины : Чернобыл. форум, 2003—2005 / ООН, ВОЗ [и др.]. — Vienna : IAEA, 2006. — 58 с.

**Научное** обеспечение программы совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках союзного государства на 2002—2005 гг. : сб. ст. / под ред. В.Е. Шевчука [и др.] ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Ин-т радиологии. — Минск, 2004. — 74 с. Тираж 330 экз.

**Оценка** и прогноз качества воды в районах, пораженных в результате Чернобыльской аварии (Брянская обл., 1997—2001) = Water quality evaluation and prediction in the areas affected by the Chernobyl accident (Bryansk oblast, 1997—2001) : окончат. отчет по проекту РУС/95/004 / М.А. Антипов [и др.] ; Программа развития ООН, Правительство России. — ...

... М., 2001. — Крат. справка. — 62 с.

... М., 2001. — 200 с.

**Оценка** информационных потребностей населения Респ. Беларусь, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС : отчет, подгот. в рамках проекта Программы развития ООН и Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь «Международные исследования и информационная сеть по Чернобылю» при поддержке Упр. ООН по координации гуманитар. деятельности, Упр. по развитию и сотрудничеству Деп. иностр. дел Швейцар. конфедерации / подгот.: В.Е. Шевчук [и др.]. — Минск : Юнипак, 2004. — 59 с. ISBN 985-6745-06-3.

**Оценка** радиологических последствий и защитных мер : докл. Междунар. консультатив. ком. / Междунар. Чернобыл. Проект. — ...

... М. : ИздАТ, 1991. — 95 с. Тираж 25 000 экз. ISBN 5-86656-009-7.

... Вена : МАГАТЭ 1991. — Общий обзор. — 57 с. ISBN 92-0-129091-8.

... Вена : IAEA 1992. — 740 с. ISBN 92-0-400192-5.

... Ч. 2 : Медико-биологические и генетические последствия чернобыльской катастрофы / под ред. Е.Б. Бурлаковой. — 137 с. Тираж 3100 экз. ISBN 5-8106-0062-X.

... Ч. 1 : Непосредственные причины аварии на Чернобыльской АЭС. Дозиметрический контроль. Меры защиты и их эффективность / под ред. В.Б. Нестеренко, Д.С. Фирсовой. — 214 с. Тираж 1100 экз. ISBN 5-8106-0062-X.

... Ч. 3 : Последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС для Республики Беларусь / под ред. В.Б. Нестеренко. — Минск : Скарына, 1992. — 207 с. Тираж 5000 экз. ISBN 5-8106-0059-X;

... Ч. 4 : Последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС для Украины и России / под ред. В.Б. Нестеренко [и др.]. — 242 с. Тираж 1100 экз. ISBN 5-8106-0062-X.

**Программа** совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006—2010 гг. : утв. Совмином Союз. государства 26.09.2006 г. — Минск : Ин-т радиологии, 2007 — 96 с. Тираж 30 экз.



**Реферативный** обзор науч.-исслед. работ, выполненный в рамках планов по реализации «Программы совместной деятельности по преодолению последствий **чернобыльской** катастрофы в рамках Союзного государства на 2002—2005 годы» и по преодолению др. радиац. аварий / подгот. А.Л. Тишунцом ; под общ. ред. И.Я. Поплыко ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на **Чернобыл.** АЭС при Совмине Респ. Беларусь. — Гомель : Ин-т радиологии, 2005. — 127 с. ISBN 985-6765-14-5.

**Разработка** оптимального лечения и профилактики при тиреоидном раке у детей, индуцированных ионизирующим излучением : совмест. науч. проект № 4 : заключ. отчет EUR 16536 EN / ред.: А. Пинкейра, Е.П. Демидчик. — Люксембург ; Брюссель : Европ. комис., 1996. — V, 44 с. ISBN 92-827-5199-6.

**Савченко В.К.** Экология **Чернобыльской** катастрофы : науч. основы междунар. программы исслед. : пер. с англ. / В.К. Савченко. — Минск : Бел. наука, 1997. — 223 с. — (Человек и биосфера). Ти-раж 1000 экз. ISBN 985-08-00-55-0.

**Стратегия** дезактивации : совмест. эксперим. проект № 4 : заключ. отчет EUR 16530 EN / Ф. Юбер, Л. Анисимова, Г. Анцыпов [и др.]. — Люксембург ; Брюссель : Комис. европ. сообществ, 1996. — 174 с. ISBN 92-827-5199-6.

**Чернобыль:** помогает Всемирная организация здравоохранения. — Женева : ВОЗ, 1993. — 32 с.

**Чернобыльская** авария: дополнение к INSAG-1, INSAG-7 : докл. Междунар. консультатив. группы по ядер. безопасности. — Вена : МАГАТЭ, 1993. — 146 с. — (Серия изд. по безопасности ; № 75-INSAG-7. Докл. по безопасности).

**Экологические** последствия радиоактивного загрязнения природных сред в районе аварии Чернобыльской атомной электростанции = Ecological consequences of radioactive contamination of the environment in the Chernobyl emergency zone : докл. для представления на XIV сес. Совета управляющих ЮН ЕП (г. Найроби, июнь 1987 г.) / сост.: Ю.А. Израэль [и др.]. — М. : Гидрометеиздат, 1987. — Вып. 2. — 56 с. Тираж 500 экз.

**Эпидемиологические** исследования, включая определение и реконструкцию доз : совмест. эксперим. проект № 7 : заключ. отчет EUR 16537 EN / ред.: Х.Х. Сторм, А.Е. Океанов. — Люксембург ; Брюссель : Комис. европ. сообществ, 1996. — V, 92 с. ISBN 92-827-51-97-X.

**CORE**, ... Сотрудничество для реабилитации условий жизни в пострадавших от Чернобыльской катастрофы районах Беларуси ...

... [2004] ... ежегод. обзор / подгот.: В.Г. Цалко, З.И. Трофимчик, С.В. Тарасюк. — Минск : Юнипак, 2005. — 28 с.

... 2005 ... обзор деятельности Программы CORE. — Минск, 2006. — 22 с.

... 2006 ... / ред. текста А. Пискунов. — Минск, 2007. — 16 с. Тираж 1000 экз.

... 2004—2008 ... / ред. В.В. Ржеуцкая. — Гомель : Ин-т радиологии, 2010. — 22 с. Тираж 1515 экз.

См. также 61, 246, 342.

### *Радиационная безопасность*

**Аветисов Г.М.** Особенности организации санитарно-гигиенических и защитных мероприятий при радиационной аварии : пособие для врачей / [Г.М. Аветисов] ; Всерос. центр медицины катастроф «Защита». — М. : Всерос. центр медицины катастроф «Защита», 2002 — 58 с. — (Медицина катастроф : прил. к журн. ; 2002, № 2).

**Авраменко А.И.** Научное обоснование принципов и организационно-управленческой модели предупреждения и устранения медико-санитарных последствий при круп-



номасштабных авариях на атомных электростанциях : (на примере Чернобыл. АЭС) / А.И. Авраменко ; Киев. мед. ин-т им. А.А. Богомольца. — Киев, 1989. — 42 с. — (Для служеб. пользования).

**Дезактивация** территорий Беларуси, загрязненных радионуклидами в результате Чернобыльской катастрофы / Г.А. Шароваров, А.И. Быков, В.Г. Веретенников, С.Н. Яцко. — Минск, 1994. — 44 с. — (Препринт / Акад. наук Беларуси, Ин-т радиоэкол. пробл. ; ИРЭП-9). Тираж 50 экз.

**Демичев Д.М.** Органы государственного управления в минимизации последствий Чернобыльской катастрофы : по материалам Респ. Беларусь, Украины и Рос. Федерации / Д.М. Демичев. — Минск : Право и экономика, 2006. — 212 с. Тираж 500 экз. ISBN 985-442-336-0.

**Защита** населения и объектов в чрезвычайных ситуациях. Радиационная безопасность / Белорус. нац. техн. ун-т : в 4 ч. — Минск : БНТУ, 2006. ... Тираж по 300 экз. ISBN 985-479-330-3.

... Ч. 1 : Прогнозирование, оценка и предупреждение техногенных чрезвычайных ситуаций / С.В. Дорожко [и др.]. — 158 с. ISBN 985-479-326-5.

... Ч. 2 : Прогнозирование, оценка и предупреждение экологических чрезвычайных ситуаций / В.Т. Пустовит [и др.]. — 221 с. ISBN 985-479-327-3.

... Ч. 3 : Оценка радиационной опасности и применение способов радиационной защиты / В.Т. Пустовит [и др.]. — 76 с. ISBN 985-479-328-1.

... Ч. 4 : Комплекс мероприятий по защите населения и объектов в чрезвычайных ситуациях / С.В. Дорожко [и др.]. — 198 с. ISBN 985-479-329-X.

**Иванов В.К.** Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб. — М. : Медицина, 2002. — 389 с. Тираж 2000 экз. ISBN 5-225-04339-9.

**Ильин Л.А.** Радиационная безопасность и защита : справочник / Л.А. Ильин, В.Ф. Кириллов, И.П. Коренков. — М. : Медицина, 1996. — 336 с. ISBN 5-225-02752-0.

**Кашевский В.А.** Криминологический анализ и профилактика правонарушений в регионе, подвергшемся радиоактивному загрязнению: (по материалам Респ. Беларусь об аварии на Чернобыл. АЭС) : лекция / В.А. Кашевский ; МВД России, Моск. высш. шк. милиции. — М. : МВШМ, 1993. — 42 с. Тираж 40 экз.

**Коннова Л.А.** Радиационная безопасность сотрудников ГПС МВД России : метод. рекомендации / Л.А. Коннова, Н.Г. Иванов ; С.-Петерб. ун-т МВД России [и др.]. — СПб. : Безопасность-2, 2001. — 23 с. Тираж 1000 экз.

**МВД: подвиг в Чернобыле** : управление силами и средствами органов внутр. дел и внутр. войск в период ликвидации последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС : [сб. ст.] / Н.И. Демидов [и др.] ; Ассоц. «МВД—щит Чернобыля», Акад. упр. МВД России. — М., 1997. — 511 с. Тираж 2000 экз.

**Мероприятия** по обеспечению радиационной безопасности Республики Беларусь при преобразовании объекта «укрытие» в экологически безопасную систему / В.П. Бескоровайный, В.В. Котович, В.Г. Молодых [и др.]. — Минск, 1994. — 29 с. — (Препринт / Акад. наук Беларуси, Ин-т радиоэкол. пробл. ; ИРЭП-10). Тираж 40 экз.

**Методические** рекомендации по защите населения в зонах возможных чрезвычайных ситуаций радиационного характера / М-во Рос. Федерации по делам гражд. обороны, чрезв. ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствии. — М. : Деловой экспресс, 2005. — 82 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-89644-084-7.

**Методы** и объемы обследования населения при радиационной аварии : метод. указания : МУ № 2000/216 / Г.М. Аветисов ; Всерос. центр медицины катастроф «Защита». — М. : ВЦМК «Защита», 2001. — 29 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-93064-058-0.

**Микеев А.К.** Противопожарная служба в экстремальных условиях Чернобыля / А.К. Микеев. — М. : ВНИИПО МВД России, 1999. — 210 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-901140-03-6.

**Нестеренко В.Б.** Чернобыльская катастрофа: радиационная защита населения / В.Б. Нестеренко ; Ин-т радиац. безопасности «Белрад». — Минск : Право и экономика, 1997. — 172 с. ISBN 985-6194-98-9.

**Николаева Л.А.** Радиационная безопасность при авариях на атомных электростанциях : метод. рекомендации / Л.А. Николаева ; Белорус. гос. пед. ун-т им. М. Танка. — Минск : БГПУ, 2008. — 19 с. Тираж 100 экз.

**О радиационной безопасности** : метод. рекомендации для медработников / авт.-сост.: В.А. Матюхин, Я.Э. Кенигсберг, В.Ф. Миненко ; Респ. центр здоровья, Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины, О-во Красного Креста Респ. Беларусь. — Минск : Полымя, 1993. — 21 с. ISBN 5-345-00731-4.

**Оптимизация радиационной защиты**: «Дозовая матрица» / В.К. Иванов [и др.]. — М. : Медицина, 2006 — 300 с. ISBN 5-225-03961-8.

**Организация** медицинской помощи при массовых радиационных поражениях. Особенности организации медицинской помощи при авариях на АЭС : метод. рекомендации для студентов / сост.: И.П. Бережнов, В.А. Овчинников ; Гродн. гос. мед. ин-т. — Гродно, 1992. — 37 с. Тираж 100 экз.

**Организация санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий** при радиационных авариях : руководство : для системы послевуз. проф. образования врачей / Аветисов Г.М. [и др.] ; Гос. науч. центр — Ин-т биофизики, Всерос. центр медицины катастроф «Защита». — М. : Всерос. центр медицины катастроф «Защита», 2005. — 522 с.

**Особенности** защиты населения в условиях радиоактивного заражения местности по опыту ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции : метод. указ. / подгот. П.С. Петренко ; Ленингр. сел.-хоз. ин-т. — Л. ; Пушкин, 1989. — 48 с. — (Для служеб. пользования). Тираж 150 экз.

**Последствия** аварии на ЧАЭС и противорадиационная защита населения : метод. разработ. / [сост. Г.М. Ямпольский] ; Респ. межотрасл. ин-т повышения квалификации работников и спец. отраслей нар. хоз-ва. — Минск, 1990. — 49 с. Тираж 70 экз.

**Пустовит В.Т.** Защита населения и хозяйственных объектов в чрезвычайных ситуациях. Радиационная безопасность : курс лекций : в 2 ч. / В.Т. Пустовит ; Акад. упр. при Президенте Респ. Беларусь. — Минск : Акад. упр. при Президенте Респ. Беларусь, 2005. — ... — (Система открытого образования). ISBN 985-457-376-1 (Общ.)

... Ч. 1: Защита населения и хозяйственных объектов в чрезвычайных ситуациях. — 191 с. ISBN 985-457-377-X (Ч. 1).

... Ч. 2 : Радиационная безопасность. — 195 с. ISBN 985-457-378-8 (Ч. 2).

**Радиационная безопасность** после техногенных аварий : курс лекций / И.В. Ролевич, С.В. Дорожко, В.Т. Пустовит, И.И. Ролевич. — Минск : Дикта, 2010. — 631 с. Тираж 500 экз. ISBN 978-985-494-545-3.

**Радиационный риск** в авиационных полетах / И.Б. Ушаков, В.Г. Зуев, М.М. Абрамов [и др.] ; Гос. науч.-исслед. испытат. ин-т воен. медицины, Воронеж. гос. мед.

акад. им. Н.Н. Бурденко. — М. ; Воронеж : Истоки, 2001. — 43 с. Тираж 900 экз. ISBN 5-88242-163-2.

**Радиологические аспекты медицины катастроф / В.Г. Владимиров, С.Ф. Гончаров, В.И. Легеза, Г.М. Аветисов.** — М., 1997. — 220 с.

**Ролевич И.В.** Радиационная безопасность : учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений / И.В. Ролевич, С.В. Дорожко, Г.И. Морзак ; Респ. ин-т высш. шк. — Минск, 2010. — 318 с. Тираж 600 экз. ISBN 978-985-500-385-5.

**Руководство по организации санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при крупномасштабных радиационных авариях / Г.М. Аветисов [и др.] ; Всерос. центр медицины катастроф «Защита», Ин-т биофизики.** — М. : ВЦМК «Защита», 2000. — 242 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-93064-031-9.

**Сакулин Г.С.** Методика выяснения радиационной обстановки и проведения дезактивации в населенных пунктах / Г.С. Сакулин. — Чернобыль, 1987. — 328 с.

**Сакулин Г.С.** Особенности дезактивации населенных пунктов / Г.С. Сакулин. — Чернобыль, 1987. — 330 с.

**Самохин Д.А.** Радиационная безопасность и медицинская защита : учеб.-метод. пособие / Д.А. Самохин ; Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск : БДМУ, 2007. — 62 с. Тираж 100 экз. ISBN 978-985-462-664-2.

**Сердюцкая Л.Ф.** Системный анализ и математическое моделирование медико-экологических последствий аварии на ЧАЭС и других техногенных воздействий / Л.Ф. Сердюцкая, И.П. Каменева ; Ин-т пробл. моделирования в энергетике Нац. акад. наук Украины. — Киев, 2000. — 172 с.

#### *Измерение и оценка радиоактивных воздействий*

**Авария на ЧАЭС: радиоэкология, дозы, здоровье населения : метод. рекомендации / подгот.: В.А. Бузунов, В.Н. Бугаев ; О-во «Знание» УССР, РДЭНТП.** — Киев : О-во «Знание» УССР : РДЭНТП, 1990. — 23 с. Тираж 300 экз.

**Автоматизированная система реконструкции эффективной дозы внутреннего облучения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В.Б. Берковский [и др.].** — Чернобыль, 1998. — 12 с. — (Препринт / Нац. акад. наук Украины, Міжгалуз. наук.-техн. центр «Укриття» ; 98-11).

**Восстановление интегральной дозы облучения населения, проживающего на пораженных территориях зоны влияния ЧАЭС за послеаварийный период / Г.Н. Коваль, Е.В. Сваричевская, А.А. Бугай [и др.].** — Киев, 1993. — 32 с. — (Препринт / Акад. наук Украины, Ин-т ядер. исслед. ; КИЯИ-93-17). Тираж 60 экз.

**Инструктивно-методические рекомендации по наземному обследованию радиационной обстановки и определению радиоактивных веществ в воде, почве и продуктах питания на загрязненной территории в пределах железных дорог, пострадавших в результате аварии / сост.: Э.С. Фрейман, А.П. Конин, А.Ю. Григорьев [и др.] ; М-во путей сообщ., Врачеб.-сан. упр., Всерос. науч.-исслед. ин-т жел.-дор. гигиены.** — М., 1992. — 82 с. Тираж 150 экз.

**Инструктивно-методические указания по организации измерений содержания радиоактивных веществ в организме человека с помощью установок СИЧ и СРП-68-01 / сост.: В.Ф. Миненко, А.М. Скрыбин ; Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины.** — Минск, 1989. Тираж 140 экз.

**Каталог** доз облучения жителей населенных пунктов Респ. Беларусь / Т.А. Авраменко, В.В. Дроздович, В.Ф. Миненко, С.С. Третьяков ; Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины. — Минск, 1992. — 94 с.

**Кенигсберг Я.Э.** Облучение щитовидной железы жителей Беларуси вследствие Чернобыльской аварии: дозы и эффекты / Я.Э. Кенигсберг, Ю.Е. Крюк ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Ин-т радиологии. — Гомель : Ин-т радиологии, 2004. — 121 с. ISBN 985-6765-05-6.

**Методические** принципы и рекомендации для расчета доз внешнего и внутреннего облучения населения, проживающего на территории, подвергшейся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС : сб. метод. материалов / под ред. К.И. Гордева ; Минздрав СССР, Ин-т биофизики. — М., 1991. — 72 с. Тираж 1000 экз.

**Миненко В.Ф.** Определение годовых суммарных эффективных эквивалентных доз облучения населения для контролируемых районов РСФСР, УССР и БССР, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС : метод. рекомендации / В.Ф. Миненко. — Минск, 1991. — 20 с.

**Миненко В.Ф.** Определение годовых суммарных эффективных эквивалентных доз облучения жителей населенных пунктов Респ. Беларусь, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС : метод. рекомендации / В.Ф. Миненко, В.В. Дроздович, С.С. Третьякевич. — Минск, 1994. — 20 с.

**Миненко В.Ф.** Расчет поглощенной дозы внешнего и внутреннего  $\gamma$ -облучения для лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС : метод. рекомендации / В.Ф. Миненко, С.С. Третьякевич, А.В. Улановский. — Минск, 1993. — 18 с.

**Мониторинг** текущих доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территориях, загрязненных радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС : инструкция по применению / Чунихин Л.А. [и др.]. — Гомель : Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека, 2009. — 14 с.

**Номограммы** для экспресс-оценки доз облучения населения от радионуклидов аварийного выброса Чернобыльской АЭС : (сообщения по прикладной математике / И.Б. Ушаков [и др.] ; Вычисл. центр Рос. акад. наук. — М., 1995. — 12 с. Тираж 301 экз.

**Определение** поглощенных доз облучения щитовидной железы жителей населенных пунктов Республики Беларусь : метод. указания / разработ.: В.Ф. Миненко [и др.]. — Минск, 2003. — 22 с. Тираж 50 экз.

**Оценка** индивидуализированных накопленных доз внутреннего облучения лиц, включенных в государственный регистр : инструкция по применению : утв. Минздравом Респ. Беларусь 26.03.2010 г. / разработ.: Власова Н.Г., Эвентова Л.Н., Золотарева И.В. — Гомель : Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экол. человека, 2010. — 7 с. Тираж 30 экз.

**Оценка** поглощенных доз внешнего и ингаляционного облучения населения Беларуси от короткоживущих радионуклидов на основе современных данных о радиоактивных выбросах из **чернобыльского** реактора / В.И. Николаев, И.В. Ролевич, С.Н. Яцко, В.Г. Компель. — Минск, 1996. — 28 с. — (Препринт / Акад. наук Беларуси, Ин-т радиэкол. пробл. ; ИРЭП-18). Тираж 40 экз.

**Оценка** эффективной дозы внешнего и внутреннего облучения лиц, которые проживают на территории, подвергшейся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на ЧАЭС : метод. указания / разработ.: В.Ф. Миненко [и др.]. — Минск, 2003. — 14 с. Тираж 50 экз.

**Результаты** измерений содержания радиоактивных веществ в организме жителей Гомельской и Могилевской областей / [В.В. Дроздович, В.Ф. Миненко, А.В. Улановский] ; Минздрав БелССР, Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины. — Минск, 1989. — Вып. 1. — 130 с.

**Реконструкция** среднегрупповых и коллективных накопленных доз облучения жителей населенных пунктов Беларуси, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на **Чернобыл**. АЭС : метод. указания / разработ.: В.Ф. Миненко [и др.]. — Минск, 2003. — 41 с. Тираж 50 экз.

**Ретроспективная** дозиметрия участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / С.В. Ильичев [и др.] ; ред.: В.П. Крючков, А.В. Носовский. — Киев : Седастиль, 1996. — 256 с. ISBN 5-7707-9211-6.

**Сбор** и обработка исходных данных с помощью передвижной лаборатории экспрессного радиационного контроля для оценки доз облучения населения при авариях на атомных электростанциях : метод. рекомендации : МР № 99/93 / Г.М. Аветисов [и др.] ; Всерос. центр медицины катастроф «Защита». — М. : ВЦМК «Защита», 2000. — 22 с. Тираж 200 экз. ISBN 5-93064-033-5.

**Сосюкин А.Е.** Организация персонального учета и диспансеризации пострадавших от радиационных воздействий в Вооруженных силах Российской Федерации : метод. пособие / А.Е. Сосюкин, К.В. Недоборский, В.А. Санжаревский ; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. — СПб. : ВМедА, 2003. — 44 с. ISBN 5-94277-030-1.

**Справочник** по радиационной обстановке и дозам облучения в 1991 г. населения районов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / ...

... сост.: М.И. Балонов [и др.] ; под ред.: М.И. Балонова, Е.В. Иванова ; Ин-т радиац. гигиены. — СПб. : Ариадна, 1992. — Ч. 1. — 125 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-88555-005-0.

... М.И. Балонов [и др.] ; под ред. М.И. Балонова ; Ин-т радиац. гигиены. — СПб. : Ариадна : Аркадия, 1993. — 147 с.

**Средние** дозы облучения щитовидной железы жителей разного возраста, проживавших в 1986 г. в населенных пунктах Брянской, Тульской, Орловской и Калужской областей, загрязненных радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС : [справочник] / подгот.: М.И. Балонов [и др.] ; под ред.: М.И. Балонова, И.А. Звоновой. — М. ; Обнинск : Мед. радиол. науч. центр Рос. акад. мед. наук, 2002. — 94 с. — (Радиация и риск = Radiation & risk : Бюл. Рос. гос. мед.-дозиметр. регистр / Мед. радиол. науч. центр РАМН ; спец. вып.). Тираж 200 экз. ISSN 0131-3878.

#### *Радиоэкология. Охрана окружающей среды*

**Дроздович В.В.** Моделирование формирования доз облучения щитовидной железы <sup>131</sup>I для оценки радиологических последствий аварийных выбросов радиойода на **Чернобыльской** АЭС / В.В. Дроздович. — Минск : Ин-т пробл. энергетики, 1998. — 41 с. — (Препринт / Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т пробл. энергетики ; ИПЭ-37). Тираж 50 экз.

**Дубинина Ю.В.** Исследование выпадений гамма-излучающих радионуклидов на территории Могилевской области в результате аварии на Чернобыльской АЭС / Ю.В. Дубинина, С.Б. Кулич. — Минск, 2002. — 28 с. — (Препринт / Нац. акад. наук Беларуси, Объед. ин-т энерг. и ядер. исслед. — Сосны ; ОИЭЯИ — 4).

**Зайнуллин В.Г.** Генетические эффекты хронического облучения в малых дозах ионизирующего излучения / В.Г. Зайнуллин ; Ин-т биологии Коми науч. центра Урал. отд. Рос. акад. наук. — СПб. : Наука, 1998. — 100 с. ISBN 5-02-026096-7.

**Зайнуллин В.Г.** Генетические эффекты малых доз радиации / В.Г. Зайнуллин. — Сыктывкар : Коми науч. центр УрО Рос. акад. наук, 1996. — 18 с. — (Науч. докл. / Рос. акад. наук, Урал. отд-ние Коми науч. центр ; № 377).

**Изменение** уровней загрязнения 30-километровой зоны ЧАЭС / В.И. Гаврилюк, В.А. Желтоножский, С.В. Казаков [и др.] ; Ин-т ядер. исслед. Акад. наук УкрССР. — Киев : ИЯИ, 1990. — 15 с. Тираж 200 экз.

**Информационный** бюллетень постоянно действующего семинара «Биологические эффекты малых доз радиации» / под ред.: Т.В. Белококой [и др.]. — Минск : Белорус. ком. «Дети Чернобыля». — ...

... № 1 : 20—21 дек. 1999 г. — 27 с.

... № 2 : 15—16 мая 2000 г. — 41 с.

... № 3 : Молекулярно-генетические эффекты низкодозового облучения, 10—12 июня 2001 г. — 30 с.

... № 4 : Медико-биологические последствия **Чернобыл.** катастрофы, 25—26 сент. 2001. — 36 с. Тираж 500 экз.

**Конопля Е.Ф.** Радиация и Чернобыль : короткоживущие радионуклиды на территории Беларуси / Е.Ф. Конопля, В.П. Миронов, В.В. Журавков. — Минск : Белорус. наука, 2008. — 198 с. Тираж 200 экз. ISBN 978-985-08-0949-0.

**Конопля Е.Ф.** Радиация и Чернобыль : трансурановые элементы на территории Беларуси / Е.Ф. Конопля, В.П. Кудряшов, В.П. Миронов. — Минск : Белорус. наука, 2006. — 190 с. ISBN 985-08-0729-6.

**Особенности** проживания на загрязненных радионуклидами территориях / подгот.: Л.В. Жуковская [и др.] ; под общ. ред. А.А. Зайцева ; Брест. фил. Ин-та радиологии. — Пинск, 2009. — 43 с. Тираж 30 000 экз.

**Особые** клеточные эффекты и соматические последствия облучения в малых дозах / И.Б. Бычковская, Р.Ф. Федорцева, П.В. Антонов [и др.]. — СПб. : СПМКС, 2006. — 150 с.

**Панченко С.В.** Уровни радиоактивного загрязнения городской среды при аварии на Чернобыльской АЭС (на примере г. Припять) / С.В. Панченко. — М. : ИБРАЭ, 2006. — 68 с. Тираж 73 экз.

**Прогноз** изменения радиационной обстановки в населенных пунктах, находящихся в зонах радиоактивного загрязнения / М.Л. Амбражевич [и др.] ; Деп. по гидрометеорологии М-ва природ. ресурсов и охраны окружающей среды Респ. Беларусь, Деп. по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС М-ва по чрезв. ситуациям Респ. Беларусь. — ...

... Минск : Ин-т радиологии, 2007. — 74 с. Тираж 1400 экз. ISBN 978-985-6765-30-1.

... Гомель : Ин-т радиологии, 2008. — 75 с. Тираж 74 экз. ISBN 978-985-6765-40-0.

**Радиационный** мониторинг жителей и их продуктов питания в регионах Беларуси, пострадавших в результате катастрофы на **Чернобыльской** АЭС / В.Б. Нестеренко. — Минск : Право и экономика, ...

... 1996. — 28 с. — (Чернобыл. катастрофа : информ. бюл. № 1). Тираж 150 экз.

... 1996. — 121 с. — (Чернобыл. катастрофа : информ. бюл. № 2). Тираж 150 экз.

**Радиационный** мониторинг жителей и их продуктов питания в Чернобыльской зоне Беларуси / В.Б. Нестеренко. — Минск : Право и экономика, ...

... 1996. — 119 с. — (Чернобыл. катастрофа : информ. бюл. ; № 4). ISBN 985-6194-59-8.

... 1997. — 70 с. — (Чернобыл. катастрофа : информ. бюл. ; № 5). ISBN 985-6194-65-2.

... 1997. — 81 с. — (Чернобыл. катастрофа : информ. бюл. № 6). ISBN 985-6194-73-3.

... 1997. — 79 с. — (Чернобыл. катастрофа : информ. бюл. ; № 7).



... 1997. — 67 с. — (**Чернобыл.** катастрофа : информ. бюл. ; № 8). ISBN 985-442-002-7.  
... 1998 — 65 с. — (**Чернобыл.** катастрофа : информ. бюл. ; № 9). ISBN 985-442-002-8.  
... 1998. — 80 с. — (**Чернобыл.** катастрофа : информ. бюл. ; № 11). ISBN 985-442026-4.  
... 1999. — 95 с. — (**Чернобыл.** катастрофа : информ. бюл. № 13). Тираж 150 экз.

ISBN 985-442-026-4.

... 1999. — 95 с. — (**Чернобыл.** катастрофа : информ. бюл. № 15). Тираж 200 экз.

... 1999. — 81 с. — (**Чернобыл.** катастрофа : информ. бюл. ; № 16).

**Радиационный** мониторинг продуктов питания сельских жителей, новые концепции реконструкции полной дозы и каталога измеренных доз облучения жителей **Чернобыльской** зоны Беларуси / В.Б. Нестеренко ; принимали участие: В.И. Бабенко [и др.]. — Минск : Право и экономика, 1996. — 91 с. — (**Чернобыл.** катастрофа : информ. бюл. ; № 3). ISBN 985-6194-53-9.

**Радиоэкологические** исследования в 30-километровой зоне аварии на Чернобыльской АЭС / редкол.: А.И. Таскаев (отв. ред.), О.Н. Попова, В.И. Шершунова ; Ин-т биологии Коми науч. центра Урал. отд-ния Рос. акад. наук. — Сыктывкар : Изд-во Коми науч. центра УрО РАН, 1993. — 188 с. — (Тр. Коми науч. центра Урал. отд-ния Рос. акад. наук / Рос. акад. наук Урал. отд-ние Коми науч. центр ; № 127). ISSN 0135-5813.

**Радиоэкологические** исследования в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС : (к 20-летию аварии на Чернобыл. АЭС) / отв. ред.: А.И. Таскаев, А.Г. Кудряшова. — Сыктывкар : Изд-во Коми науч. центра УрО РАН, 2006. — 231 с. — (Тр. Коми науч. центра Урал. отд-ния Рос. акад. наук / Рос. акад. наук Урал. отд-ние Коми науч. центр ; № 180). ISBN 5-8 9606-257-5.

**Яблоков А.В.** Чернобыль : последствия катастрофы для человека и природы / А.В. Яблоков, В.Б. Нестеренко, А.В. Нестеренко. — СПб. : Наука, 2007. — 375 с. Тираж 3000 экз. ISBN 978-5-02-026304-8.

#### *Заболееваемость и инвалидность населения*

**Анализ** заболеваемости населения, пострадавшего вследствие катастрофы на ЧАЭС, за 1993 г. / подгот.: А.Е. Океанов, С.И. Антипова, В.А. Карпович [и др.] ; Центр мед. технологий, информатики управления и экономики здравоохранения. — Минск, 1994. — 156 с. Тираж 100 экз.

**Анализ** заболеваемости населения, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС / Минздрав Респ. Беларусь, Центр мед. технологий, информатики, управления и экономики здравоохранения. — Минск., 1993. — 45 с.

**Данные** о заболеваемости лиц, пострадавших вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС и приравненных к ним категорий населения, подлежащих диспансеризации ... / М-во статистики и анализа Респ. Беларуси. — ...

... за 2002 г. ... Минск, 2003. — 29 с.

... за 2003 г. ... Минск, 2004. — 32 с.

... за 2004 г. ... Минск, 2005. — 32 с.

... за 2007 г. ... Минск, 2008. — 32 с.

**Данные** о заболеваемости населения, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС и подлежащего специальной диспансеризации за 2000 г. / М-во статистики и анализа Респ. Беларусь. — Минск, 2001. — 23 с.

**Катастрофа на Чернобыльской АЭС** и оценка состояния здоровья населения Республики Беларусь : сб. науч. тр. / редкол.: В.А. Матюхин [и др.] ; Науч.-исслед. ин-т радиац.



медицины Минздрава Респ. Беларусь. — Минск, 1991. — Вып. 1. — 197 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-7815-1434—1.

**Клинико-экспертные особенности** первичной инвалидности в территориях с повышенным радиационным фоном вследствие аварии на ЧАЭС / сост.: Л.П. Гришина [и др.]. — М. : ЦБНТИ Минсоцзащиты населения РФ, 1994. — Вып. 14. — 30 с.

**Организация работы ВВК и МРЭК по освидетельствованию лиц, пострадавших от Чернобыльской катастрофы** : метод. пособие : для врачей леч. учреждений и МРЭК / Н.К. Денисевич, А.И. Кравцова ; Белорус. науч.-исслед. ин-т экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов. — Минск, 1992. — 35 с. Тираж 300 экз.

**Особенности формирования контингента инвалидов и основные подходы к экспертизе трудоспособности лиц, пострадавших от чернобыльской катастрофы** : информ.-метод. письмо / Э.И. Зборовский ; Белорус. науч.-исслед. ин-т экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов. — Минск, 1991. — 21 с. Тираж 250 экз.

**Сосновская Е.Я.** Состояние здоровья населения Респ. Беларусь, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС / Е.Я. Сосновская ; Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека. — Гомель, 2006. — 250 с. — (Грант БРФФИ / Белорус. респ. фонд фундамент. исслед.). Тираж 100 экз.

**Состояние здоровья населения Беларуси** : по данным Белорус. гос. регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыл. АЭС, ...

... 1994—2005 гг. / Е.Я. Сосновская, О.В. Котова, Э.К. Капитонова ; под ред. Е.Я. Сосновской ; Минздрав Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека. — Гомель, 2006. — 414 с. Тираж 120 экз.

... 1995—2006 : стат. сб. / подгот.: И.П. Боровская [и др.] ; под ред. Е.Я. Сосновской ; Минздрав Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека. — Гомель, 2007. — 426 с. Тираж 100 экз.

**Справка о состоянии диспансеризации населения, пострадавшего от Чернобыльской катастрофы в 1991 г.** / Гл. упр. мед. помощи Минздрава Респ. Беларусь. — Минск, 1991. — 7 с.

#### *Риски онкологической заболеваемости*

**Аутоиммунный тиреоидит у детей**: клиника, диагностика, лечение : метод. рекомендации / Л.Н. Астахова, И.М. Хмара, Т.В. Матвейчик [и др.] ; Науч. исслед. ин-т радиац. медицины. — Минск, 1995. — 34 с. Тираж 150 экз.

**Буглова Е.Е.** Риск радиационно-индуцированных злокачественных новообразований у населения Беларуси после аварии на Чернобыльской АЭС / Е.Е. Буглова. — Минск : Армита, маркетинг, менеджмент, 2002. — 157 с. Тираж 250 экз. ISBN 985-6320-98-4.

**Кенигсберг Я.Э.** Облучение щитовидной железы жителей Беларуси вследствие Чернобыльской аварии: дозы и эффекты / Я.Э. Кенигсберг, Ю.Е. Крюк. — Гомель : Ин-т радиологии, 2004. — 121 с. ISBN 985-6765-05-6.

**Конопля Е.Ф.** Радиация и Чернобыль. Щитовидная и паращитовидные железы. Кальций—фосфорный обмен / Е.Ф. Конопля, И.М. Багель. — Гомель : Ин-т радиологии, 2005. — 245 с. ISBN 985-6765-15-3.

**Лушников Е.Ф.** Рак щитовидной железы в России после Чернобыля / Е.Ф. Лушников, А.Ф. Цыб, С. Ямасита. — М. : Медицина, 2006. — 126 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-225-03960-X.

**Особенности** онкологической заболеваемости ликвидаторов и жителей территорий, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС : (учеб. пособие) / П.Н. Любченко [и др.] ; Моск. обл. науч.-исслед. клинич. ин-т им. М.Ф. Владимирского [и др.]. — М., 1997. — 13 с.

**Паршин В.С.** Рак щитовидной железы. Ультразвуковая диагностика = Ultrasound diagnosis of thyroid cancer : клинич. атлас : по материалам Чернобыля / В.С. Паршин, А.Ф. Цыб, С. Ямасита ; Мед. радиол. науч. центр Рос. акад. мед. наук. — Обнинск : МРНЦ РАМН, 2002. — 230 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-901968-05-0.

**Последствия** Чернобыльской катастрофы: оценка и прогноз дополнительной смертности и раковых заболеваний : [сб. ст.] / Рос. акад. наук, Центр независимой экол. экспертизы. — М. : Центр независимой экол. экспертизы, 2006. — 26 с. Тираж 300 экз. ISBN 5-94442-01—.

**Радиационно-эпидемиологическое** исследование заболеваемости раком щитовидной железы среди детского и взрослого населения Орловской области после аварии на Чернобыльской АЭС. — М. ; Обнинск, 2003. — 136 с. — (Радиация и риск = Radiation & risk : Бюл. Рос. гос. мед.-дозиметр. регистр / Мед. радиол. науч. центр Мед. радиол. науч. центр Рос. акад. мед. наук ; спец. вып.). ISSN 0131-3878.

**Трошина Е.А.** Щитовидная железа и ядерные катастрофы : использование калия йодида для защиты щитовид. железы от радиац. поражения : анализ. обзор лит. / Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Ф.М. Абдулхабирова ; Рос. акад. мед. наук, Эндокринолог. науч. центр Рос. акад. мед. наук, Центр по йододефицит. заболеваниям Минздрава РФ. — Петрозаводск : ИнтелТек, 2003. — 30 с. Тираж 2000 экз.

**Хмара И.М.** Медицинская реабилитация больных дифференцированными формами рака щитовидной железы : монография / И.М. Хмара. — Минск : Современ. знания, 2006. — 187 с. ISBN 985-6776-39-2.

**Эфендиев В.А.** Динамика онкоэпидемиологической ситуации в Калужской области после Чернобыльской катастрофы, 1986—1995 / В.А. Эфендиев, В.К. Иванов, А.Ф. Цыб. — 1996. — 181 с. Тираж 500 экз.

#### *Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС*

**Биохимические** методы в диспансерном наблюдении за здоровьем участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС : метод рекомендации (с правом переизд. местными органами здравоохранения) / сост.: П.Н. Любченко [и др.] ; Минздрав РСФСР, Моск. обл. науч.-исслед. клинич. ин-т им. М.Ф. Владимирского. — М. : МОНИКИ, 1991. — 24 с. Тираж 500 экз.

**Диагностика** и коррекция расстройств сексуального здоровья у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС : метод. рекомендации / С.И. Табачников [и др.] ; Респ. центр науч. мед. информации. — Донецк, 1995. — 26 с.

**Заболеваемость** участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС : (по данным диспансеризации) за 1986—1990 гг. : информ. письмо / сост.: Н.П. Любченко [и др.] ; Моск. обл. науч.-исслед. клинич. ин-т им. М.Ф. Владимирского. — М. : МОНИКИ, 1991. — 16 с. Тираж 500 экз.

**Иванов В.К.** Ликвидаторы чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, С.И. Иванов. — М. : Галанис, 1999. — 310 с. Тираж 2000 экз. ISBN 5-93082-002-3.

**Индивидуальная** защита персонала при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС : сб. нормат.-метод. док. / Минздрав СССР, Ин-т биофизики. — М., 1987. — 135 с. — (Для служеб. пользования). Тираж 50 экз.

**Казаков В.Н.** К вопросу о диагностических возможностях электроэнцефалографического исследования у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / В.Н. Казаков [и др.]. — Донецк, 1996. — 18 с. — (Препринт / Донец. гос. мед. ун-т им. М. Горького ; № 1) (Журн. «Архив клинич. и эксперим. мед.» ; прил. 3)

**Клиника**, диагностика, лечение и реабилитация ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с кардиореспираторной патологией : (метод. рекомендации) / сост.: Л.И. Кательницкая [и др.] ; Ростов. мед. ин-т. — Ростов н/Д, 1993. — 20 с. Тираж 500 экз.

**Клиническая** лабораторная диагностика в комплексной оценке состояния здоровья специалистов опасных профессий (коллектив. монография) / Алексанин С.С., Андреев А.А., Бычкова Н.В. [и др.] ; под ред. С.С. Алексанина, Н.М. Калининой ; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. — СПб. : Политехника-сервис, 2009. — 311 с. Тираж 500 экз. ISBN 978-5-904031-31-5.

**Коррекция** адаптационно-гомеостатических систем у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС комплексом бальнео-физиотерапевтических воздействий : пособие для врачей / М.П. Товбушенко [и др.] ; Минздрав Рос. Федерации, Гос. науч.-исслед. ин-т курортологии. — Пятигорск, 1997. — 31 с.

**Краснов В.Н.** Психические и психосоматические расстройства у участников ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской атомной электростанции / В.Н. Краснов, А.М. Резник, В.П. Коханов ; Всерос. центр медицины катастроф «Защита». — М. : Защита, 2003. — 106 с. — (Б-ка Всерос. службы медицины катастроф). Тираж 300 экз. ISBN 5-93064-062-9.

**Ликвидаторы** последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения : (руководство для врачей) / Алексанин С.С., Алиева Н.А., Алхутова Н.А. [и др.] ; под ред. С.С. Алексанина ; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2008. — 439 с. Тираж 500 экз. ISBN 978-5-93979-20.

**Медико-биологические** аспекты системы оздоровительной реабилитации ликвидаторов и лиц, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС / Ю.Г. Антомонов [и др.] ; общ. ред. В.П. Зотова, О.В. Коркушко ; Укр. респ. науч.-производ. фирма «Медицина-Экология». — Киев, 1996. — 225 с.

**Мешков Н.А.** Хроническая цереброваскулярная патология у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Н.А. Мешков, Т.А. Куликова ; под общ. ред. В.П. Харченко ; Рос. науч. центр рентгенорадиологии [и др.]. — М. : Комтехпринт, 2006. — 204 с. ISBN 5-89107-065-0.

**Морозов А.М.** Клиника, динамика и лечение пограничных психических расстройств у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / А.М. Морозов, Л.А. Крыжановская. — Киев : Чернобыльинтеринформ, 1998. — 330 с. ISBN 5-87534—139-4.

**Основные** принципы лечения хронической цереброваскулярной недостаточности у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС : пособие для врачей / В.А. Базянин, А.В. Ковтун, Л.О. Цулейскири [и др.] ; под ред. В.Н. Чернышова ; Ростов. гос. мед. ин-т [и др.]. — Ростов н/Д : Молот, 1999. — 56 с. Тираж 510 экз. ISBN 5-7453-0017-5.

**Опыт** изучения здоровья людей, подвергавшихся радиационному воздействию в профессиональных условиях, и ликвидаторов радиационных аварий / Бронштейн И.Э. [и др.]; (под ред. В.М. Шубика). — СПб., 2008. — 218 с.

**Оценка** неврологических и нервнопсихических нарушений у ликвидаторов и жителей регионов Беларуси, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС : вопросы клиники, диагностики, мед. реабилитации : метод. рекомендации / И.П. Антонов [и др.]; Минздрав Респ. Беларусь. — Минск, 1996. — 19 с. Тираж 200 экз.

**Патология** отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / С.С. Алексанин, Н.А. Алиева, О.М. Астафьев [и др.]; под ред. А.М. Никифорова; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины МЧС России. — СПб.: Бином, 2002. — 304 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-7931-0200-0.

**Результаты** цитогенетического обследования лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС / В.Г. Зайнуллин, С.И. Черняк, Ю.Н. Скалецкий [и др.]. — Сыктывкар: Изд-во Коми науч. центра УрО АН СССР, 1990. — 31 с. — (Науч. докл. / Акад. наук СССР Урал. отд-ние Коми науч. центр; ...).

**Саблин О.А.** Современная диагностика и лечение кислотозависимых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС : метод. пособие / О.А. Саблин, Л.Б. Дрыгина, Т.А. Ильчишина; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. — СПб.: Политехника-сервис, 2010. — 131 с. Тираж 100 экз. ISBN 978-5-905183-06-05.

**Сединина Н.С.** Динамика психических нарушений у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС : клинич., иммунологич., соц. и реабилитационные аспекты / Н.С. Сединина. — Пермь: Богатырев, 2007. — 115 с. Тираж 1000 экз. ISBN 978-5-93214-041-3.

**Система** тестирования и оценки функционального состояния организма человека при оздоровительной реабилитации ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС : сб. метод. рекомендаций / ред.: В.П. Зотов, Ю.Г. Антомонов; Укр. респ. науч.-производ. фирма «Медицина—Экология». — Киев: Медэкол, 1996. — 151 с. ISBN 5-7707-9085-7.

**Скальный А.В.** Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет : микроэлементы и антиоксиданты в восстановлении здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС / А.В. Скальный, А.В. Кудрин. — М.: Лир Макет, 2000. — 427 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-207-00137.

**Современные** медицинские технологии в диагностике и лечении соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: теория и практика : цикл лекций / под ред. С.С. Алексанина; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. — СПб.: Политехника-сервис, 2009. — 209 с. Тираж 100 экз. ISBN 978-5-90403—3-8.

**Структура** нервно-психических расстройств у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС : метод. рекомендации / сост.: В.Н. Краснов [и др.]; Минздрав России. — М., 1992. — 19 с. Тираж 500 экз.

**Хирманов В.Н.** Метаболические и гемодинамические механизмы развития заболеваний сердца и мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / В.Н. Хирманов, О.В. Тихомирова; под ред. С.С. Алексанина; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. — СПб.: Политехника-сервис, 2010. — 344 с. Тираж 100 экз. ISBN 978-5-905183-18-8.

**Чучалин А.Г.** Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / А.Г. Чучалин, А.Л. Черняев, К. Вуазен. — М. : Грантъ, 1998. — 270 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-89135-051-3.

**Шантырь И.И.** Состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: по материалам Сев.-Зап. регион. центра Рос. гос. мед.-дозиметр. регистра / И.И. Шантырь, О.М. Астафьев, Н.В. Макарова ; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины МЧС России. — СПб. : Сев.-Зап. регион. центр РГМДР, 2002. — 112 с.

**Шикалов В. Ф.** Исследование медико-биологических последствий аварий на ЧАЭС для участников-сотрудников РНЦ КИ / В.Ф. Шикалов ; Рос. науч. центр — Курчатов. ин-т. — М., 1998. — 22 с. Тираж 74 экз.

#### *Охрана материнства и детства*

**Алгоритм** оценки репродуктивного здоровья женщин, проживающих в загрязненных радионуклидами регионах : метод. рекомендации / О.Н. Харкевич [и др.] ; Минздрав Респ. Беларусь, Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». — Гомель : Ин-т радиологии, 2005. — 33 с. ISBN 985-6765-13-7.

**Аринчин А.Н.** Патоморфоз хронических гастритов у детей и подростков Беларуси в условиях экологического воздействия после катастрофы на ЧАЭС : материалы науч. исслед. : 1991—1994 гг. / А.Н. Аринчин [и др.] ; ред. Н.А. Гресь ; Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины Минздрава Респ. Беларусь. — Минск, 1995. — 203 с.

**Беро М.П.** Нарушение и коррекция здоровья семьи ликвидаторов Чернобыльской аварии / М.П. Беро. — Харьков : Основа, 1999. — 240 с. ISBN 5-7768-0652-6.

**Богданова Т.И.** Патология щитовидной железы у детей : атлас : к 15-й годовщине Чернобыл. катастрофы / Т.И. Богданова, В.Г. Козырицкий, Н.Д. Тронько ; М-во Украины по вопр. чрезв. ситуаций и делам защиты населения от последствий Чернобыл. катастрофы, Акад. мед. наук Украины. — Киев : Чернобыльинтеринформ, 2000. — 158 с. ISBN 966-7600-03-3.

**Васина Т.Н.** Медико-социальные аспекты радиационного воздействия на здоровье детей : учеб. пособие / Т.Н. Васина ; Орлов. гос. ун-т, Обл. отд-ние Рос. ассоц. работников соц. служб. — Орел, 1999. — 155 с. Тираж 300 экз.

**Здоровье** — XXI век : отчет о подгот. этапе Программы «Комплексная реабилитация детей и семей Чернобыля», 1997—1998 гг. / А. Аладьин, Т. Белоокая, А. Близнюк [и др.]. — Минск : Дзечи Чернобыля, 1999. — 149 с. Тираж 500 экз.

**Демидчик Е.П.** Рак щитовидной железы у детей : последствия аварии на Чернобыльской АЭС / Е.П. Демидчик, А.Ф. Цыб, Е.Ф. Лушников. — М. : Медицина, 1996. — 206 с. Тираж 3000 экз. ISBN 5-225-02822-5.

**Диагностика** заболеваний почек, лечение и реабилитация детей, больных нефритами, проживающих в районах, пострадавших вследствие катастрофы на ЧАЭС : метод. рекомендации / И.Н. Усов [и др.] ; Минздрав Респ. Беларусь. — Минск, 1992. — 25 с.

**Диагностика** узловой патологии щитовидной железы и послеоперационное ведение больных, подвергшихся в детском возрасте воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС : пособие для врачей / сост.: Э.П. Касаткина [и др.] ; Минздрав Рос. Федерации. — М., 2003. — 18 с.

**Дифференцированные** подходы к диагностике, лечению и профилактике зоба у населения, подвергшегося в детском возрасте воздействию радиационного фактора в результате аварии на Чернобыльской АЭС и проживающего в условиях йодного дефицита :

пособие для врачей : [для детских эндокринологов, педиатров, эндокринологов-терапевтов, акушеров-гинекологов и организаторов здравоохранения] / сост.: Э.П. Касаткина [и др.] ; Минздрав Рос. Федерации, Науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. — М., 2003. — 16 с.

**Единый** протокол клинического обследования беременных женщин и детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях : метод. рекомендации / К.У. Вильчук [и др.] ; Минздрав Респ. Беларусь, Ком. по пробл. последствий катастрофы на **Чернобыл**. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». — Минск, ...

... 2005. — 39 с. ISBN 985-476-361-7.

... 2007. — 39 с. Тираж 100 экз.

**Клиника**, диагностика, лечение и профилактика энтеробиоза у детей, проживающих на радиационно-загрязненных территориях : метод. рекомендации / И.И. Бурак [и др.] ; Минздрав БелССР. — Витебск, 1991. — 15 с. Тираж 100 экз.

**Критерии** определения групп риска по невынашиванию беременности и бесплодию у женщин, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях : метод. рекомендации / О.Н. Харкевич [и др.] ; Минздрав Респ. Беларусь, Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». — ...

... Минск : Изд. центр Белорус. гос. ун-та, 2005. — 15 с. ISBN 985-476-364—1.

... Минск, 2007. — 14 с. Тираж 100 экз.

**Лукьянова Е.М.** Ионизирующее излучение и иммунная система у детей. Результаты динамического наблюдения за состоянием клеточного иммунитета у детей, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС. / Е.М. Лукьянова [и др.]. — Киев : Эксперт, 2003. — 210 с. ISBN 966-95326-5-5.

**Медико-экологический** мониторинг здоровья детей и подростков города Минска, окт. 1992 — май 1993 г. / науч. рук. и отв. исполн. Н.А. Гресь ; Науч.-исслед. ин-т радиац. мед. Минздрава Респ. Беларусь. — Минск : Эндозкол. центр, 1993. — 70 с. Тираж 1000 экз.

**Медицинские** аспекты влияния малых доз радиации на организм детей и подростков : сб. науч. тр. / подгот.: Е.М. Паршков [и др.] ; под ред.: Е.М. Паршкова [и др.] ; Мед. радиол. науч. центр Рос. акад. мед. наук, Рос. гос. мед. ун-т. — Обнинск. — М., 1992. — Вып. 1. — 146 с.

**Медицинские** показания и противопоказания по направлению детей, подростков и взрослых, пострадавших вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, в санаторно-курортные и реабилитационные учреждения Республики Беларусь : инструкция по применению / В.В. Дубровский [и др.] ; Белорус. респ. фирма санатор.-курорт. учреждений профсоюзов «Беларуськурорт». — Минск, 1994. — 26 с. Тираж 500 экз.

**Микроэлементные** нарушения и здоровье детей Беларуси после катастрофы на Чернобыльской АЭС / С.А. Альхимович, А.Н. Аринчин, Л.Д. Асенчик [и др.] ; Науч.-исслед. клинич. ин-т радиац. медицины и эндокринологии, Эндозкол. центр г. Минска. — Минск, 1997. — 116 с. Тираж 200 экз.

**Оздоровление** детей, проживающих на территории, подвергшейся радиационному воздействию : метод. рекомендации / А.Н. Аринчин, Л.Н. Астахова, Э.Я. Кенигсберг [и др.] ; Минздрав БелССР. — Минск, 1990. — 30 с. Тираж 1000 экз.

**Организация** массовых медицинских осмотров детского населения Белоруссии, подвергшегося радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыл. АЭС : метод.



указания / подгот.: Л.Н. Астахова, С.М. Зеленкова, Н.А. Гресь [и др.] ; Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины. — Минск, ...

... 1990. — 73 с. Тираж 300 экз.

... 1991. — 73 с. Тираж 300 экз.

**Организация** санаторно-курортного этапа медицинской реабилитации для детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях вследствие аварии на Чернобыль. АЭС : пособие для врачей / В.В. Голикова [и др.] ; Науч.-исслед. ин-т мед. экспертизы и реабилитации. — Минск, 2008. — 123 с. Тираж 40 экз. ISBN 978-985-6897-03-3.

**Особенности** диагностики, течения, лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС : сб. метод. рекомендаций и пособий для врачей / Минздрав Рос. Федерации, М-во Рос. Федерации по делам гражд. обороны, чрезв. ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. — М., 1999. — 96 с.

**Охрана** материнства и детства в условиях воздействия последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС : ...

... материалы науч. исслед. 1993 г. / Науч.-исслед. ин-т охраны материнства и детства Минздрава Беларуси. — Минск, 1993. — 212 с. Тираж 300 экз.

... результаты науч. исслед. 1994 г. / сост.: А.К. Устинович [и др.] ; Науч.-исслед. ин-т охраны материнства и детства Минздрава Беларуси. — Минск, 1995. — 83 с. Тираж 100 экз.

... материалы науч. исслед. 1991—1995 гг. / редсовет: А.К. Устинович [и др.] ; Минздрав Респ. Беларусь, Науч.-исслед. ин-т охраны материнства и детства. — Минск, 1996. — Ч. 1. — 182 с. ; Ч. 2. — 177 с.

**Оценка** иммунного статуса детей раннего возраста из загрязненных радионуклидами районов Беларуси : классификация, диагностика и лечение иммунопатол. состояний : учеб.-метод. разраб. для врачей / А.М. Петрова [и др.] ; Науч.-исслед. ин-т охраны материнства и детства Минздрава Респ. Беларусь. — Минск, 1994. — 43 с. Тираж 300 экз.

**Патоморфоз** хронических гастритов у детей и подростков Беларуси в условиях экологического воздействия после катастрофы на ЧАЭС : материалы науч. исслед., 1991—1994 гг. / А.Н. Аринчин, С.И. Балакирева, В.Г. Балаклеевская [и др.] ; под ред.: Н.А. Гресь, Т.И. Поляковой ; Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины, НПП — Эндозкол. центр. — Минск : НИИ радиац. медицины, 1995. — 203 с. Тираж 300 экз.

**Профилактика** и лечение невынашивания беременности у женщин, проживающих в загрязненных радионуклидами регионах : метод. рекомендации / О.Н. Харкевич [и др.] ; Минздрав Респ. Беларусь, Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыль. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». — ...

... Минск : Издат. центр Белорус. гос. ун-та, 2005. — 19 с. ISBN 985-476-363-3.

... Минск, 2007. — 17 с. Тираж 100 экз.

**Рак** щитовидной железы у детей : последствия аварии на Чернобыльской АЭС / Ю.Е. Демидчик [и др.]. — М. : Медицина, 1996. — 208 с. ISBN 5-225-02822-5.

**Реабилитация** в оздоровительных учреждениях Респ. Беларусь детей и подростков, проживающих в условиях экологического неблагополучия : метод. рекомендации / А.Н. Аринчин, Н.А. Гресь, Т.И. Полякова [и др.] ; Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины. — Минск, 1994. — 44 с. Тираж 1000 экз.



**Синдром** экологической дезадаптации у детей Беларуси и пути его коррекции : метод. рекомендации / [Н.А. Гресь, А.Н. Аринчин] ; Науч.-исслед. клинич. ин-т радиац. медицины и эндокринологи. — Минск, 2000. — 53 с. Тираж 3000 экз.

**Система** поддержания психического здоровья детей, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС : науч.-метод. пособие / Нац. ин-т образования, Ком. по пробл. катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь. — Гомель : Ин-т радиологии, 2004. — 156 с.

**Состояние** гематоиммунной системы у детей Беларуси после катастрофы на ЧАЭС : науч.-практ. материалы 1986—1996 гг. / под ред.: Н.А. Гресь, Т.И. Козарезовой ; Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины, Эндоэкол. центр. — Минск, 1996. — 159 с. Тираж 200 экз. ISBN 985-431-051-5.

**Степанова Е.И.** Функциональное состояние системы дыхания детей, испытывавших радиационное воздействие в результате Чернобыльской катастрофы / Е.И. Степанова, И.Е. Колпаков, В.Ю. Вдовенко ; М-во Украины по вопр. чрезв. ситуаций и по делам защиты населения от последствий Чернобыл. катастрофы, Акад. мед. наук Украины, Науч. центр радиац. медицины. — Киев : Чорнобильінтерінформ, 2003. — 193 с.

**Тактика** медико-психологической реабилитации детей и подростков с психосоматическими расстройствами, пострадавших от аварии на ЧАЭС : метод. рекомендации / авт.-сост.: С.А. Ляликов, Ю.Д. Янкевич ; Гродн. гос. мед. ун-т, Гомел. гос. мед. ин-т. — Гродно : Гомель, 2000. — 33 с. Тираж 100 экз.

**Тронько Н.Д.** Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыл. катастрофы) / Н.Д. Тронько, Т.И. Богданова ; Акад. мед наук Украины. — Киев : Чернобильінтерінформ, 1997. — 199 с. ISBN 966-95383-0-0.

**Тупицын И.О.** Дети Чернобыля : экол.-физиол. аспект / И.О. Тупицын ; Акад. пед. и соц. наук, Моск. психол.-социол. ин-т. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Моск. психол.-социол. ин-т, 2000. — 155 с. Тираж 2000 экз. ISBN 5-89502-099-2.

Чернобыль : радиация и беременность : беременность в условиях радиац. риска / Е. Амелишко] ; Белорус. о-во Красного Креста. — Минск, 2005. — 40 с.

**Щитовидная** железа у детей : последствия Чернобыля / Л.Н. Астахова, С.В. Базыльчик, Т.В. Белоокая [и др.] ; под ред. Л.Н. Астаховой ; Минздрав Респ. Беларусь. — Минск, 1996. — 215 с. Тираж 1500 экз.

**Экологические** проблемы педиатрии в условиях крупного промышленного центра : материалы мед.-экол. мониторинга детей г. Минска, 1997—1998 гг. / А.Н. Аринчин, Н.Н. Бажанова, С.Ф. Булыга [и др.] ; Науч.-исслед. клинич. ин-т радиац. медицины и эндокринологии, Минск. гор. ком. природ. ресурсов и охраны окружающей среды. — Минск, 1999. — 106 с. Тираж 200 экз.

**Экология** и состояние здоровья детей города Минска после катастрофы на Чернобыльской атомной электростанции = Ecology and health status of children residing in the city of Minsk after the Chernobyl accident : мед.-экол. мониторинг — 1994 / В.Т. Хрущ, Ю.И. Гаврилин, Л.П. Федорова [и др.] ; отв. испол. Н.А. Гресь ; Упр. здравоохранения Минск. горисполкома [и др.]. — Минск : Эндоэкол. центр, 1994. — 174 с. Тираж 300 экз.

**Эндоэкология** детей Беларуси. 15 лет после катастрофы на ЧАЭС : информ. материалы / под ред.: Н.А. Гресь, А.Н. Аринчина ; Науч.-исслед. клинич. ин-т радиац. медицины и эндокринологии. — Минск, 2001. — 109 с. Тираж 200 экз.

*Другие проблемы радиобиологии и медицины*

**Актуальные** вопросы теоретической и практической медицины : [в 2 т.] / Минздрав. Респ. Беларусь, Гомел. гос. мед. ун-т. — Гомель : Гомел. гос. мед. ун-т, 2006. — Вып. 7 : сб. науч. ст. «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины», посвящ. 20-летию со дня Чернобыл. катастрофы / редкол.: С.В. Жаворонок [и др.] — 174 с. ISBN 985-6779-56-1.

**Аксанин С.С.** Чрезвычайные ситуации и геном человека / С.С. Аксанин, Н.М. Слозина, Е.Г. Неронова ; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им А.М. Никифорова МЧС России. — СПб. : Политехника-сервис, 2010. — 84 с. Тираж 500 экз. ISBN 978-5-904-031-53-4.

**Арлащенко Н.И.** Здоровье и среда обитания человека после Чернобыльской катастрофы / Н.И. Арлащенко. — М. ; Воронеж : Истоки, 2009. — 335 с. Тираж 1000 экз. ISBN 978-5-88242-666-7.

**Аширов Р.С.** Актуальные проблемы радиационной медицины и гигиены : (профилактика, диагностика, лечение и соц. реабилитация) : к 10-летию аварии на Чернобыл. АЭС / Р.С. Аширов, А.Ф. Фролов, Ю.П. Владимиров. — Саранск : Крас. Окт., 1996. — 215 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-7493-0071-4.

**Багель И.М.** Влияние малых доз радиации на человека : биол. и мед. аспекты : пособие / И.М. Багель, Л.М. Мажуль, Г.Г. Гацко. — Минск : Белорус. гос. ун-т физ. культуры, 2007. — 56 с. Тираж 300 экз. ISBN 978-985-6827-5—.

**Барабой В.А.** Чернобыль : десять лет спустя : мед. последствия радиац. катастроф / В.А. Барабой ; ред. Д.М. Гродзинский ; Акад. мед. наук Украины. — Киев : Чернобыльинтеринформ, 1996. — 187 с.

**Барабой В.А.** Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой ; под ред. Ю.А. Зозули ; Ин-т нейрохирургии им. А.П. Ромоданова Акад. мед. наук Украины. — Киев : Чернобыльинтеринформ, 1997. — Ч. 1. — 202 с. ; Ч. 2. — 220 с. Тираж 500 экз. ISBN 205-12-004285-6.

**Буланова К.Я.** Радиация и Чернобыль: кардиомиоциты и регуляция их функции / К.Я. Буланова, Л.М. Лобанок, Е.Ф. Конопля ; Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т радиобиологии. — Минск : Белорусская наука, 2008. — 278 с. Тираж 200 экз. ISBN 978-985-08-0936-0.

**Быков А.А.** Методы анализа влияния промышленных объектов на здоровье населения : на примере атом. станций / А.А. Быков ; Рос. экон. акад. им. Г.В. Плеханова. — М. : Изд-во ВЗПИ, 1994. — 115 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-7120-0723-1.

**Влияние** загрязнения радионуклидами окружающей среды на здоровье населения : (клинич.-эксперим. исслед.) : сб. науч. тр. / редкол.: О-Я.Л. Бекиш [и др.] ; Витеб. мед. ин-т. — Витебск, 1993. — 140 с. Тираж 200 экз.

**Воробьев А.И.** До и после Чернобыля : (взгляд врача) / А.И. Воробьев. — М. : Ньюдиамед, 1996. — 178 с. Тираж 3000 экз. ISBN 5-88107-007-0.

**Гринько И.В.** Действие на организм ионизирующей радиации : учеб.-метод. разраб. по патол. физиологии для студентов 3-го курса всех факультетов / И.В. Гринько ; Минск. гос. мед. ин-т. — Минск, 1993. — 18 с. Тираж 700 экз.

**Десять лет Чернобылю** : мед. последствия : сб. науч. тр. / ред. совет: И.М. Дробышевская [и др.] ; Минздрав Респ. Беларусь. — Минск : Ред. журн. «Адукацыя і выхаванне», 1995. — Вып. 2. — 191 с.

**Дедов В.И.** Радиационная эндокринология / В.И. Дедов, И.И. Дедов, В.Ф. Степаненко. — М. : Медицина, 1993. — 207 с. ISBN 5-225-02836-5.

**Диагностика** и лечение пограничных нервно-психических расстройств у населения, пострадавшего от аварии на ЧАЭС : метод. рекомендации / [В.И. Бронский, С.В. Толканец] ; Гомел. фил. науч.-исслед. клинич. ин-та радиац. медицины и эндокринологии. — Гомель : БелГУТ, 1997. — 33 с. Тираж 100 экз.

**Диагностика** и принципы лечения нарушения функций зрительного анализатора у пострадавших после аварии на Чернобыльской АЭС : метод. рекомендации / А.И. Нягу [и др.] ; Укр. центр науч. мед. информации и патентно-лицензионной работы. — Киев, 1997. — 17 с.

**Жербин Е.А.** Радиационная гематология / Е.А. Жербин, А.Б. Чухловин. — М. : Медицина, 1989. — 175 с. ISBN 5-225-00724-4.

**Здоровье** населения Гомельщины и медицинское обслуживание в постчернобыльский период : материалы изучения обществ. мнения населения Гомел. обл. / А.Г. Злотников, А.П. Касьяненко, Л.М. Злотникова ; Гомел. социол. центр. — Гомель : Радзімічы, 1991. — 40 с.

**Иванов Е.В.** Медицинские последствия Чернобыльской аварии: факты и размышления : 15 лет спустя / Е.В. Иванов, В.М. Шубик. — СПб., 2001. — 59 с.

**Использование** йода-129 для реконструкции содержания йода-131 в щитовидной железе населения во время активной стадии Чернобыльской аварии : науч. основы и возможности / В. Миронов, В. Кудряшов, М. Кривомаз [и др.]. — Минск, 1999. — 42 с. — (Препринт / Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т радиобиологии ; ИРБ-2). Тираж 50 экз.

**Катастрофа** на Чернобыльской АЭС и оценка состояния здоровья населения Республики Беларусь : сб. науч. тр. / редкол.: В.А. Матюхин [и др.] ; Науч.-исслед. ин-т радиац. медицины. — Минск, 1991. — Вып. 1. — 197 с. ISBN 5-7815-1434-1.

**Кенигсберг Я.Э.** Ионизирующая радиация и риски для здоровья : монография / Я.Э. Кенигсберг, Ю.Е. Крюк. — Гомель : Ин-т радиологии, 2005. — 70 с. ISBN 985-6765-16-1.

**Кунцевич С.С.** Радиационные поражения и их профилактика : метод. указания / С.С. Кунцевич ; Могилев. гос. ун-т им. А.А. Кулешова. — Могилев : Могилев. гос. ун-т, 2009. — 22 с. Тираж 60 экз.

**Малые дозы** ионизирующих излучений. Клинические и радиационно-гигиенические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС : сб. науч. ст. / под ред. А.М. Никифорова ; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. — СПб. : ВМедА, 1996. — 131 с.

**Меленевский А.Э.** «Горячие» частицы — продукты аварии на ЧАЭС и их онкогенная опасность / А.Э. Меленевский. — Киев, 1991. — 13 с. — (Препринт / Акад. наук УССР, Ин-т ядер. исслед. ; КИЯИ-91-25). Тираж 160 экз.

**Медико-биологические** последствия Чернобыльской катастрофы : отдаленные радиэкологические и радиобиологические проблемы и анализ эффективности контрмер по защите био- и экосистем от последствий Чернобыл. катастрофы : в 2 ч. / Междунар. науч.-инф. центр диагностики и реабилитации биологических и экологических систем от последствий техногенных воздействий МЧС и Нац. акад. наук Украины. — Киев : Медэкол, ...

... 1998. — Ч. 1. : Долгосрочные радиэкол. пробл. Чернобыл. аварии и контрмеры. — 172 с.

... 2000. — Ч. 2. — 294 с. ISBN 966-7932-05-2.

**Медицинские** и экологические последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС : некоторые итоги и взгляд в будущее : сб. материалов науч. тр. / Обществ. об-ние «Врачебный союз» [и др.]. — Могилев, 2005. — 175 с.

**Медицинские** последствия аварии на Чернобыльской атомной станции : в 3 кн. / редкол.: А.Е. Романенко [и др.] ; Акад. мед. наук Украины, Науч. центр радиац. медицины. — Киев : Медэкол, 1999. — ...

... Кн. 1 : Эпидемиология мед. последствий аварии на Чернобыл. АЭС / ред.: В.Ф. Бузунов, И.А. Лихтарев. — 315 с. ISBN 966-95521-41.

... Кн. 2 : Клинич. аспекты Чернобыл. катастрофы / ред.: В.Г. Бебешко, А.Н. Коваленко. — 400 с. ISBN 966-95521-2-5

... Кн. 3. : Радиобиол. аспекты Чернобыл. катастрофы / ред.: М.И. Руднева, П.П. Чаяло. — 204 с. ISBN 966-95521-7-6.

**Медицинские** радиологические последствия Чернобыля спустя 20 лет после катастрофы. — М. ; Обнинск, 2005. — 62 с. — (Радиация и риск = Radiation & risk : Бюл. Рос. гос. мед.-дозиметр. регистр / Мед. радиол. науч. центр Рос. акад. мед. наук ; спец. вып. 2). Тираж 200 экз. ISSN 0131-3878.

**Методические** рекомендации по диспансерному наблюдению населения, подвергшегося воздействию радионуклидов йода в результате аварии на ЧАЭС / Минздрав СССР. — [Б. м.], ...

... 1988. — 15 с. Тираж 1000 экз.

... 1989. — 15 с. Тираж 1000 экз.

**Методические** указания по отбору лекарственных средств и разработке на их основе новых методов лечения комбинированных радиационных поражений / сост.: Белецкий В.П. [и др.] ; Минздрав СССР. — Обнинск : М., 1991. — 13 с. Тираж 200 экз.

**Неврологические** и электроэнцефалографические особенности лиц призывного возраста, проживающих на территории, радиационно-загрязненной после аварии на Чернобыльской АЭС : метод. рекомендации для врачей-неврологов, терапевтов, клинич. ординаторов и интернов, курсантов факультета последиплом. образования, студентов старших курсов лечеб., педиатр. и мед.-профилакт. факультетов / подгот.: В.Б. Ласковым [и др.] ; Курск. гос. мед. ун-т. — Курск : Изд-во Курск. гос. мед. ун-та, 2007. — 12 с. Тираж 100 экз. ISBN 978-5-7487-1173-9.

**Николаев Е.Л.** Пострадиационные психические расстройства: клинико-терапевтические и гистохимические аспекты / Е.Л. Николаев, А.В. Голенков, Л.М. Меркулова ; Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова. — Чебоксары : Изд-во Чуваш. ун-та, 2002. — 143 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-7677-0600.

**Обследование** и лечение пострадавших с гипертонической болезнью в отдаленный после Чернобыльской катастрофы период : метод. рекомендации / И.Н. Хомазюк [и др.] ; Укр. центр науч. мед. информации и патентно-лицензионной работы. — Киев, 1997. — 27 с.

**Орадовская И.В.** Иммунологический мониторинг катастрофы в Чернобыле: отдаленный период (2001—2006 гг.) : итоги многолетних наблюдений / И.В. Орадовская ; Гос. науч. центр — Ин-т иммунологии. — М. : Мед. книга, 2007. — 607 с. Тираж 500 экз. ISBN 978-5-86093-251-0

**Организация** диспансерного наблюдения за лицами, подвергшимися повышенному радиационному воздействию : метод. рекомендации для студентов / сост.: И.П. Бережнов, В.А. Овчинников ; Гродн. гос. мед. ин-т. — Гродно, 1992. — 34 с. Тираж 100 экз.

**Острая** лучевая болезнь в условиях Чернобыльской катастрофы : метод. пособие по профилактике и лечению острой лучевой болезни / Л.П. Киндзельский, А.С. Зверкова, С.А. Сивкович [и др.]. — Киев : Телеоптик, 2002. — 223 с. Тираж 1000 экз. ISBN 966-7377-32-6.

**Оценка** медицинских последствий Чернобыля = Assessment of health effects of the Chernobyl accident : сб. ст. / подгот.: В.К. Иванов [и др.]. — М. ; Обнинск : Мед. радиол. науч. центр Рос. акад. мед. наук, 2005. — 139 с. — (Радиация и риск = Radiation & risk : Бюл. Рос. гос. мед.-дозиметр. регистр / Мед. радиол. науч. центр Рос. акад. мед. наук ; спец. вып. 3). Тираж 200 экз. ISSN 0131-3878.

**Последствия** Чернобыльской катастрофы: здоровье населения Брянской области : [сб. ст.] / под ред.: А.Д. Прошина, В.Н. Дорошенко ; М-во Рос. Федерации по делам гражд. обороны, чрезв. ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Адм. Брян. обл. [и др.]. — Брянск : Читай-город, 2001. — 127 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-901964-01-2.

**Последствия** Чернобыльской катастрофы: здоровье человека : [сб. ст.] / под ред. Е.Б. Бурлаковой ; Центр экол. политики России, Науч. совет по радиобиологии Рос. акад. наук. — М. : Центр экол. политики России : Науч. совет по радиобиологии РАН, 1996. — 289 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-88587-019-5.

**Проблемы** и неотложные мероприятия по защите населения Рос. Федерации от воздействия последствий аварий на Чернобыл. АЭС. — (Здоровье населения и среда обитания : ЗН и СО : ежекварт. : (аналит. обзоры) / Гос. ком. сан.-эпидемиол. надзора Рос. Федерации. — М., 1996. — № 1 (9)).

**Структурно-функциональные** эффекты инкорпорированных в организм радионуклидов / Ю.И. Бандажевский, А.И. Киеня, В.Б. Нестеренко [и др.] ; под ред. Ю.И. Бандажевского ; Белорус. инженер. акад., Гомел. гос. мед. ин-т. — Гомель : ИнфоТрибо, 1997. — 151 с. Тираж 500 экз.

**Пострадавшим** от радиации : организация мед. помощи **чернобыльцам** / сост.: Н. Меских [и др.]. — М. : Изд. дом «Соц. защита», 1997. — ...

... Ч. 1. — 204 с. — (Б-ка журн. «Соц. защита» ; вып. 23). ISBN 5-7819-0062-4.

... Ч. 2. — 143 с. — (Б-ка журн. «Соц. защита» ; вып. 24). Тираж 1700 экз. ISBN 5-7819-0063-2.

**Пострадиационная** реабилитация в условиях гор / П.В. Белошицкий, В.А. Барабой, А.Н. Красюк [и др.]. — Киев : Мин**чернобыль**, 1996. — 230 с. Тираж 500 экз.

**Радиационная** медицина : руководство для врачей-исслед., организаторов здравоохранения и специалистов по радиац. безопасности : в 4 т. / Африканова Л.А. [и др.] ; Ин-т биофизики. — М. : ИздАТ, ... Тираж 1500 экз.

... 2004. — Т. 1 : Теоретические основы радиационной медицины / М.В. Васин [и др.] ; редкол.: А.Ю. Бушманов [и др.]. — 988 с. ISBN 5-86656-172-7.

... 2001. — Т. 2 : Радиационные поражения человека / В.М. Абдуллаева [и др.] ; под общ. ред. Л.А. Ильина. — 417 с. ISBN 5-86656-114-X.

... 2001. — Т. 3 : Радиационная гигиена / Ю.В. Абрамов [и др.] ; под общ. ред. Л.А. Ильина. — 607 с. ISBN 5-86656-139-5.

**Радиационные** поражения человека : избр. клинич. лекции, метод. пособие / А.В. Барбанова, А.Е. Баранов, А.Ю. Бушманов, А.К. Гуськова ; под ред. А.Ю. Бушманова, В.Д. Ревы ; Ин-т повышения квалификации Федер. мед.-биол. агентства. — М. : Слово, 2007. — 171 с. Тираж 400 экз. ISBN 978-5-900228-65-5.

**Радиация** и алкоголь : очерки радиац. наркологии, или алкогольный «Чернобыль» / И.Б. Ушаков, В.Э. Лапаев, З.А. Воронцова, А.Я. Должанов ; Науч.-производств. информ.-обучающий центр [и др.]. — Воронеж : Истоки, 1998. — 246 с. Тираж 500 экз. ISBN 5-88242-107-1.

**Радиация** и здоровье / авт.-сост.: В.Г. Иванов [и др.] ; под общ. ред. В.Н. Нестерова. — Минск : Навука і тэхніка, 1993. — 127 с. Тираж 3000 экз. ISBN 5-343-01435-6.

**Радиация** и иммунитет человека : влияние малых доз излучения, возникших в результате аварии на ЧАЭС, на клетки кроветворной и иммунной систем человека / С.В. Комиссаренко, К.П. Зак, О.Ф. Мельников [и др.] ; под ред. К.П. Зака ; Акад. наук Украины, Ин-т биохимии им. А.В. Палладина, Акад. мед. наук Украины, Укр. науч.-исслед. ин-т эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко. — Киев : Наук. думка, 1994. — 112 с. ISBN 5-12-004167-1.

**Радиация** и Чернобыль: ближайшие и отдаленные последствия : [сб. ст.] / под общ. ред. Е.Ф. Конопки ; Ин-т радиобиологии Нац. акад. наук Беларуси, ООН по вопросам образования, науки и культуры. — Гомель : Ин-т радиологии, 2007. — 176 с. Тираж 200 экз. ISBN 985-6765-23-4.

**Разработка**, совершенствование и практическое внедрение новейших технологий в белорусских медицинских центрах для диагностики и лечения граждан, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС / сост.: А.В. Башилов, С.В. Ворсина ; Деп. по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС М-ва по чрезв. ситуациям Респ. Беларусь, Беларус. отд.-ние Рос.-белорус. информ. центра по проблемам последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС Ин-та радиологии. — Минск : Ин-т радиологии, 2010. — 42 с. Тираж 65 экз. ISBN 978-985-6765-61-5.

**Реабилитация** половых функций в условиях санатория у мужчин, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС : метод. рекомендации / И.И. Горпинченко [и др.] ; Акад. мед. наук Украины, Ин-т урологии и нефрологии. — Киев : Укрпрофздравница, 1997. — 48 с.

**Сборник** методических материалов по медицинской и санаторно-курортной реабилитации железнодорожников и членов их семей из зон, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС / сост.: В.М. Сибилев [и др.] ; Всерос. науч.-исслед. ин-т жел.-дор. гигиены. — М., 1991. — 124 с. Тираж 500 экз.

**Состояние** здоровья и медицинская коррекция его у лиц, находившихся в разное время после чернобыльской аварии в зоне радиационного загрязнения и продолжающих контактировать с малыми дозами ионизирующей радиации в условиях работы на ЧАЭС : пособие для врачей / сост.: Н.Н. Прибылова [и др.] ; Курск. гос. мед. ун-т. — Курск : Изд-во Курск. гос. мед. ун-та, 2002. — 23 с. Тираж 200 экз. ISBN 5-7487-0633-4.

**Стоматологические** аспекты последствий Чернобыльской аварии / В.Ф. Куцевляк [и др.]. — Харьков : Прапор, 2005. — 270 с. ISBN 966-8690-10-9.

**Тернов В.И.** Некоторые итоги оценки экологических и медицинских последствий аварии на ЧАЭС (1986—2002 гг.) : учеб.-метод. пособие / В.И. Тернов, В.А. Трошкина. — Минск : БелМАПО, 2005. — 29 с. ISBN 985-499-021-4.

**Труды** Могилевского врачебного общества Беларуси / редкол.: В.В. Мартыновский (отв. ред.) [и др.]. — Могилев, 1993. — Ч. 2. : Медико-экологические проблемы здоровья населения. Профилактика заболеваний. — 371 с. Тираж 1000 экз.

**Ушаков И.Б.** Влияние ионизирующего излучения на человека : (крат. руководство) / И.Б. Ушаков, В.И. Попов, С.К. Солдатов ; под ред. Л.А. Ильина ; Рос. акад. мед. наук, Гос. науч.-исслед. испытат. ин-т воен. медицины, Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко [и др.] — Воронеж : Воронеж. гос. ун-т, 2000. — 51 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-9273-0006-5.



**Чернобыль:** радиационная психофизиология и экология человека = Chernobyl: Radiation Psychophysiology and Human Ecology : [для экологов, радиобиологов, психофизиологов и практ. врачей] / И.Б. Ушаков, Н.И. Арлащенко, А.Я. Должанов, В.И. Попов ; Рос. экол. акад., Ин-т авиац. и космич. медицины. — М. : Изд-во ГНИИИ авиац. и космич. медицины, 1997. — 247 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-88021-003-0.

**Чернобыльская** атомная электростанция — Славутич : мед. аспекты / ред.: В.Г. Бешко [и др.]. — Киев : Вища школа, 1996. — 154 с. ISBN 5-11-004704-9.

**Чернобыльская** катастрофа : патологическая анатомия и патоморфоз некоторых заболеваний / В.П. Терещенко [и др.] ; ред. В.П. Терещенко, Л.В. Дегтярева ; Ин-т экол. патологии человека. — 2-е изд., перераб. и доп. — Киев : Мединформ, 2006. — 170 с. ISBN 966-8318-96-X.

**Чернобыльская** катастрофа: мед. аспекты : сб. науч. тр. / Минздрав Респ. Беларусь. — Минск, 1994. — 183 с.

**Экология** человека после Чернобыльской катастрофы: радиац. экол. стресс и здоровье человека / И.Б. Ушаков, Н.И. Арлащенко, С.К. Солдатов, В.И. Попов ; под ред. И.Б. Ушакова ; Гос. науч.-исслед. испытат. ин-т воен. медицины, Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко. — М. ; Воронеж : Воронеж. гос. ун-т, 2001. — 722 с. Тираж 1000 экз. ISBN 5-9273-0007-3.

**Эфферентные** методы лечения радиационных и токсических энцефалопатий / И.К. Деденко, А.В. Стариков, В.Ф. Торбин, В.М. Пострелко ; М-во Украины по вопр. чрезв. ситуаций и по делам защиты населения от последствий Чернобыл. катастрофы [и др.]. — Киев : Нора-Принт, 1998. — 396 с. ISBN 966-7010-37-6.

#### *Формирование здорового образа жизни*

**Воспитательно-просветительская** работа по безопасному проживанию и здоровьесбережению с учащейся молодежью районов, пострадавших от аварии на ЧАЭС : практ. пособ. для пед. работников учреждений проф. образования / сост.: О.С. Попова [и др.] ; под ред.: О.С. Поповой, Т.А. Сезень — Минск : Респ. ин-т проф. образования, 2009. — 231 с. Тираж 100 экз. ISBN 978-985-503-106-3.

**Детский** оздоровительный лагерь. Содержание и технологии работы с детьми из регионов, пострадавших от аварии на ЧАЭС, в условиях детского оздоровительного лагеря : метод. пособие для педагогов-организаторов, психологов, методистов, вожатых / Л.А. Калинин [и др.] ; Президент. программа «Дети России», Федер. целевая программа «Дети Чернобыля», М-во общ. и проф. образования Рос. Федерации. — М. : Полиграф Сервис, 1998. — 368 с. Тираж 3025 экз.

**Пормирование** нагрузок для развития общей выносливости на уроках физической культуры в школах, расположенных в зоне радиоактивного загрязнения : метод. рекомендации / подгот.: В.В. Пирожков [и др.] ; М-во по чрезв. ситуациям и защите населения от последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС, М-во образования и науки Респ. Беларусь, Нац. ин-т образования. — Минск : Нац. ин-т образования, 1995. — 31 с. Тираж 220 экз.

**Содержание** и методика физкультурно-оздоровительных мероприятий в режиме дня учащихся I—II классов (в условиях проживания в зоне радиоактивного загрязнения) / подгот. Р.Н. Белякова ; М-во по чрезв. ситуациям и защите населения от последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС, М-во образования и науки Респ. Беларусь, Нац. ин-т образования. — Минск : НИО, 1995. — 35 с. Тираж 200 экз.



**Формирование** здорового образа жизни в регионах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС : сб. практ. материалов для учащихся / Е.Н. Родионова [и др.]. — Минск : Лазурак, 2009. — 159 с. Тираж 800 экз. ISBN 978-985-6260-41-7.

**Формирование** здорового образа жизни в регионах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС : сб. практ. материалов для педагогов / Е.Н. Родионова [и др.]. — Минск : Лазурак, 2009. — 143 с. Тираж 500 экз. ISBN 978-985-6260-40-0.

**Формирование** физического здоровья детей и молодежи, проживающих на территориях радионуклидного загрязнения : пособие для учителей физ. воспитания дошк. учреждений, учителей физ. культуры общеобразоват. учреждений, преподавателей физ. воспитания высш. учеб. заведений / под общ. ред.: М.Е. Кобринского, А.Г. Фурманова ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь. — Изд. 2-е испр. и доп. — Минск, 2005. — 377 с. ISBN 985-6651-72-7.

*Социально-психологические проблемы*

**Агеева Л.А.** Чернобыльская катастрофа в Респ. Беларусь глазами социолога / Л.А. Агеева. — Кишинев : Stinta, 1992. — 8 с.

**Анализ** информационного обеспечения населения, проживающего в загрязненных радионуклидами районах Гомельской области и предложения по его совершенствованию / Н.Я. Борисевич [и др.] ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Ин-т радиологии. — Гомель, 2006. — 15 с. Тираж 150 экз.

**Антонов В.П.** Радиационная обстановка и ее социально-психологические аспекты / В.П. Антонов. — Киев : Знание, 1987. — 47 с. Тираж 161 865 экз.

**Бабосов Е.М.** Чернобыльская катастрофа глазами социолога / Е.М. Бабосов, А.М. Грищенко, И.В. Котляров ; Респ. о-во «Знание». — Минск, 1992. — 16 с.

**Бабосов Е.М.** Социальное эхо Чернобыльской катастрофы : двадцать лет спустя / Е.М. Бабосов. — Гомель : Ин-т радиологии, 2005. — 134 с. Тираж 100 экз. ISBN 985-6765-17-X.

**Бабосов Е.М.** Социологический анализ последствий Чернобыльской катастрофы / Е.М. Бабосов ; Ин-т социологии. — Минск, 1993. — 110 с.

**Бабосов Е.М.** Чернобыльская трагедия в ее социальных измерениях / Е.М. Бабосов ; Акад. наук Беларуси, Ин-т социологии. — Минск : Право и экономика, 1996. — 155 с. Тираж 500 экз. ISBN 985-6194-45-8.

**Бабосов Е.М.** Социальные последствия Чернобыльской катастрофы, пути их преодоления / Е.М. Бабосов ; Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т социологии. — Минск : БТН-информ, 2001. — 219 с. — (Б-ка социологии ; 3) Тираж 500 экз. ISBN 985-6595-09-6.

**Вопросы** социальной защиты граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС : перечень насел. пунктов и объектов, находящихся в зонах радиоактив. загрязнения ...

... (Могилев. обл.) / В.В. Кудин, Н.В. Кахновская ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Ин-т радиологии. — Гомель : Ин-т радиологии, 2005. — 62 с.

... (Брест. обл.) / В.В. Кудин, Н.В. Кахновская ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Ин-т радиологии. — Гомель : Ин-т радиологии, 2005. — 49 с.

... (Гомел. обл.) / В.В. Кудин, Н.В. Кахновская ; Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Ин-т радиологии. — Гомель : Ин-т радиологии, 2005. — 75 с.

**Гомельчане** в экстремальных условиях : соц.-психол. климат города в пост**чернобыл.** период : материалы изучения обществ. мнения населения Гомеля / А.Г. Злотников, Л.М. Злотникова, А.П. Касьяненко ; Гомел. социол. центр. — Гомель : Радзімічы, 1991. — 62 с.

**Жизневский Б.П.** Следы **Чернобыля** в общении старших школьников / Б.П. Жизневский ; Белорус. гос. пед. ун-т. — Минск, 1994. — 81 с. Тираж 60 экз. ISBN 985-6037-58-9.

**Злотников А.Г.** Современная социально-экономическая ситуация в Гомельской области в отражении пост**чернобыльских** проблем : крат. материалы социол. исслед. в 1993 г. / А.Г. Злотников ; Гомел. обл. совет нар. депутатов. — Гомель, 1994. — 30 с. Тираж 700 экз.

**Зыкова И.А.** Чернобыль и социум: оценки риска / И.А. Зыкова, Г.В. Архангельская, И.А. Звонова ; С.-Петерб. мед. акад. последиплом. образования, С.-Петерб. науч.-исслед. ин-т радиац. гигиены. — СПб. : СПбМАПО : СПбНИИРГ, 2001. — 128 с. Тираж 150 экз.

**Информационно-психологическая безопасность и социально-психологическая реабилитация и адаптация населения** / В.Ю. Рыбников, Т.А. Марченко, Т.Б. Мельницкая, А.В. Симонов ; Рос.-белорус. информ. центр по проблемам преодоления последствий Чернобыл. катастрофы. — М., 2008. — 81 с. Тираж 500 экз.

**Калабушко А.М.** Социально-экономические аспекты ликвидации последствий аварии на Чернобыл. АЭС / А.М. Калабушко. — Минск, 1992. — 76 с. — (Сер. 87.03.11. Соц., полит., филос., экон. и прав. основы ООС и рац. исполъз. природ. ресурсов : обзор. информ. / Белорус. науч.-исслед. инт науч.-техн. и техн. информ. / Экон. исслед. Госэкономплана Респ. Беларусь). Тираж 300 экз.

**Концепция** информирования по проблемам Чернобыльской катастрофы / Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Ин-т радиологии —

**Концепция** информирования по проблемам Чернобыльской катастрофы / Ком. по пробл. последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС при Совмине Респ. Беларусь, Ин-т радиологии. — Минск, ...

... 2003. — Проект. — 11 с.

... 2004. — 14 с.

**Концепция** мониторинга социально-экономической реабилитации территорий, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС / Г.М. Лыч, З.Г. Патева, В.И. Емельяников, А.Г. Яловега. — Минск, 1994. — 51 с. Тираж 200 экз.

**Либерман А.Н.** Радиация и стресс = Radiation and stress : соц.-психол. последствия чернобыл. аварии / А.Н. Либерман. — СПб. : Новый век, 2002. — 159 с.

**Лыч Г.М.** Чернобыльская катастрофа: соц.-экон. пробл. и пути их решения / Г.М. Лыч, З.Г. Патева ; Нац. акад. наук Беларуси, Белорус. респ. фонд фундам. исслед., Ин-т экономики Нац. акад. наук Беларуси. — Минск, 1999. — 291 с. Тираж 250 экз.

**Мозговая А.В.** Качество жизни участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы : (по материалам социол. опроса) / А.В. Мозговая ; Рос. Акад. наук, Ин-т социологии — М. : Ин-т социологии, 1994. — 77 с. Тираж 250 экз.

**Моляко В. А.** Психологические последствия Чернобыльской катастрофы / В.А. Моляко ; О-во «Знание» Украины, Укр. дом экон. и науч.-техн. знаний. — Киев, 1996. — 32 с.

**Образ** жизни участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии : (количественные результаты опроса) / Рос. акад. наук, Ин-т социологии, Центр

общечеловеческих ценностей. — М. : Ин-т социологии, 1992. — 35 с. — (Соц. пробл. экологии ; вып. 5). Тираж 100 экз.

**Общение** старшеклассников в условиях последствий аварии на Чернобыльской АЭС : материалы исслед. / Белорус. науч.-исслед. ин-т образования. — Минск, 1992. — 59 с. Тираж 100 экз.

**Одинцова М.А.** Психологическое сопровождение подростков с установкой жертвы : на примере подростков Чернобыл. зоны / М.А. Одинцова, Ю.П. Поваренков. — Минск : Веды, 2009. — 339 с. Тираж 120 экз. ISBN 978-985-450-261-8.

**Особенности** социального поведения населения региона, пострадавшего от Чернобыльской катастрофы (по материалам репрезентативного социол. опроса) / ред.-сост. А.В. Мозговая ; Госкомчернобыль России [и др.]. — М., 1993. — 98 с. — (Соц. пробл. экологии ; вып. 7).

**Отношение** населения к возможности развития атомной энергетики в Республике Беларусь / Е.М. Бабосов, А.М. Грищенко, А.А. Михалевич [и др.] ; под ред. Е.М. Бабосова, А.А. Михалевича; АН Беларуси, Ин-т социологии, Белорус. ядер. о-во. — Минск : ИПЭ АНБ, 1996. — 28 с. — (Препринт / Ин-т пробл. энергетики ; ИПЭ-18). Тираж 120 экз.

**Подкорытов В.С.** Дети Чернобыля : проблемы соц.-психол. адаптации эвакуированных : монография / В.С. Подкорытов [и др.] ; Центр соц. экспертиз и прогнозов Ин-та социологии Нац. акад. наук Украины. — Киев : Ин-т социологии, 1998. — 128 с. ISBN 966-02-0779-4.

**Подкорытов В.С.** Невротические расстройства у детей и подростков — «чернобыльцев» / В.С. Подкорытов, Л.Ф. Шестопалова ; Нац. кад. наук Украины, Ин-т социологии, Центр экспертиз и прогнозов. — Киев, 1999. — 262 с. ISBN 966-02-1472-3.

**Принципы** и критерии психофизиологического формирования бригад по обслуживанию блочных щитов управления современных электростанций : метод. рекомендации / подгот.: Ю.Л. Майдигов [и др.] ; М-во энергетики и электрификации УкрССР [и др.]. — Киев, 1989. — 42 с. Тираж 400 экз.

**Проблемы** нейро-психологической реабилитации жителей районов, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС : материалы конф. / под ред.: И.П. Антонов [и др.]. — Минск : Белпрофсоюзкурорт, 1997. — 142 с.

**Психотерапевтическая** коррекция последствий эмоционального перенапряжения, обусловленных психотравмирующим воздействием событий 1986 г., связанных с аварией на Чернобыльской АЭС : метод. рекомендации / А.Т. Филатов, В.Б. Якимович ; Минздрав УкрССР. — Харьков, 1988. — 16 с. — (Для служеб. пользования). Тираж 400 экз.

**Пузин С.Н.** Медико-социальная реабилитация пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции / С.Н. Пузин, Д.И. Лаврова, Н.Л. Абазиева. — М. : ТОНЧУ, 2007. — 115 с. Тираж 1000 экз. ISBN 978-5-91215-016-6.

**Рыбников В.Ю.** Образ болезни у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с психосоматической патологией: концепция, механизмы, психологическая коррекция / В.Ю. Рыбников, В.П. Вишневская ; Ин-т нац. безопасности Респ. Беларусь [и др.]. — Минск, 2004. — 157 с. Тираж 700 экз.

**Сборник** методических разработок по социально-психологической реабилитации и адаптации населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях России и Беларуси : в 2 ч. / под общ. ред.: Т.Б. Мельницкой, Н.Я. Борисевича ; М-во Рос. Федерации по делам гражд. обороны, чрезв. ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий [и др.]. — Гомель : Ин-т радиологии. —...

... 2009. — Ч. 1. — 157 с. Тираж 515 экз. ISBN 978-985-6765-45-5.

... 2010. — Ч. 2. — 222 с. Тираж 390 экз. ISBN 978-985-6765-55-4.

**Семененко Б.А.** По следам Чернобыльской катастрофы : соц.-экон. и экол. аспекты / Б.А. Семененко, И.В. Белова ; Укр. Акад. банковского дела. — Сумы : Инициатива, 1997. — 124 с. ISBN 966-7369-05-6.

**Соцзащита** ликвидаторов радиационных катастроф и пострадавших граждан : новейшие законодат. и др. норматив. акты / коммент. Президента Рос. союза «Чернобыль» / под ред.: В.Л. Гришина [и др.]. — М. : Б-чка Рос. газ., 2009. — Вып. 22. — 192 с. Тираж 7900 экз.

**Социальная** защита : обзор. информ. ... — (Серия «Врачебно-трудовая экспертиза. Социально-трудовая реабилитация инвалидов» / М-во соц. защиты населения Рос. Федерации. — М., 1994).

... Вып. 14 : Клинико-экспертные особенности первичной инвалидности в территориях с повышенным радиационным фоном вследствие аварии на ЧАЭС.

... Вып. 15 : Анализ первичной инвалидности населения по районам четырех административных территорий Российской Федерации (Брянской, Тульской, Калужской и Орловской областей), наиболее пострадавших от аварий на ЧАЭС в динамике за 1984—1992 гг.

**Социальная** защита граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, и приравненных к ним лиц : сб. док., [содерж. норм. прав. акты : для граждан, пострадавших от радиации и участников ликвидации радиац. аварий]. — М. : Омега-Л, 2007. — ...

... Ч. 1 : Статус граждан и порядок оформления документов. — 191 с. Тираж 3000 экз. ISBN 978-5-370-00162-8. ISBN 5-370-00162-6 (ч. 1).

... Ч. 2 : Возмещение вреда и меры социальной поддержки. — 174 с. Тираж 3000 экз. ISBN 978-5-370-00163-5. ISBN 5-370-00163-4 (ч. 2).

**Социальная** защита граждан, пострадавших в результате Чернобыльской и других радиационных катастроф и инцидентов : нов. законод. и др. нормат. акты ...

... : проф. коммент. / ред.-сост. Е.Б. Скукин. — М. : Рос. газ., 2001. — 175 с. — (Б-чка Рос. газ., Газ.-журн. об-ние «Воскресенье» ; вып. 5). Тираж 14 500 экз.

... : проф. коммент. / ред.-сост. Е.Б. Скукин. — 2-е изд., обновлен. и доп. — М. : Б-чка Рос. газ., 2002. — 200 с. — (Б-чка Рос. газ. ; вып. 10). Тираж 15 000 экз.

... / коммент.: В.Л. Гришина [и др.]. — Изд. 2-е, доп. и уточн. — М. : Б-чка Рос. газ., 2005. — 224 с. — (Б-чка Рос. газ. ; вып. 23). Тираж 12 800 экз.

**Социальная** защита детей, пострадавших от аварии на ЧАЭС : механизм реализации Закона Рос. Федерации «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» (новая ред.) и респ. прогр. «Дети Чернобыля» / Гос. ком. Рос. Федерации по соц. защите граждан и реабилитации территорий, пострадавших от Чернобыл. и др. радиац. катастроф. — М. : ИздАТ, 1992. — 64 с. Тираж 3000 экз. ISBN 5-86656-050-X.

**Социальная** и психологическая реабилитация пострадавших от Чернобыльской катастрофы: опыт и перспективы : [сб. ст.] : к 10-летию аварии на Чернобыл. АЭС / редкол.: Т.А. Марченко [и др.] ; М-во Рос. Федерации по делам гражд. обороны, чрезв. ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Деп. по преодолению последствий радиац. и др. катастроф, Упр. соц.-прав. защиты, Рос. акад. наук, Ин-т социологии. — М. : Ин-т социологии, 1996. — 238 с. Тираж 300 экз.

**Социальная** политика / Нац. акад. наук Респ. Беларусь, Ин-т социологии, Науч.-исслед. ин-т радиологии МЧС Респ. Беларусь. — Минск, 1997 — Вып. 2 : Социальная реабилитация населения, пострадавшего в результате Чернобыльской аварии / С.А. Шавель, Р.А. Смирнова — 118 с. Тираж 100 экз.

**Социальная** экология. Катастрофы и человечество : учеб. прогр. курсов для студентов всех спец. / сост.: П.А. Водопьянов, В.С. Крисаченко ; Белорус. гос. технол. ун-т. — Минск, 1993. — 20 с. Тираж 250 экз.

**Социальное** самочувствие населения в условиях повышенного экологического риска : (по результатам репрезентатив. социол. опросов населения обл. России, пострадавших от Чернобыл. аварии) : науч. докл. / подгот.: Т. Борзунова, М. Браду, И. Гордиенко [и др.] ; Ин-т социологии Рос. акад. наук, Центр общечеловеч. ценностей. — М. : Ин-т социологии, 1992. — 25 с. Тираж 100 экз.

**Социальное** самочувствие подростков в условиях повышенного экологического риска : (количественные результаты опроса подростков в ряде областей России, пострадавших от аварии на Чернобыл. АЭС) : [статистика] / Ин-т социологии Рос. акад. наук, Центр общечеловеч. ценностей. — М. : Ин-т социологии, 1992. — 39 с. — (Соц. проблемы экол. ; вып. 2). Тираж 100 экз.

**Социально-психологическая** реабилитация детей и подростков, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС : сб. науч. тр. / ред. совет: Л.А. Пергаменщик (пред.) [и др.] : Центр психол.-пед. проблем Чернобыля Нац. ин-та образования Респ. Беларусь. — Минск, 1993. — 112 с. — (Человек и Чернобыль: психол.-пед. пробл. ; вып. 1). Тираж 200 экз.

**Социально-экономические** исследования Респ. Беларусь, 1999—2004 : [Электронный ресурс] : здравоохранение, последствия Чернобыля, соц. развитие, управление госрасходами, развитие бизнеса, охрана окруж. среды, сел. хозяйство, устойчивое развитие, информ. технологии : пер. с англ. / Представительство Всемир. банка в Респ. Беларусь. — 2007. — (1 электрон. опт. диск (CD-ROM)).

**Социально-экономические** проблемы преодоления последствий Чернобыльской катастрофы и предупреждение чрезвычайных ситуаций : сб. науч. тр. / науч. ред.: С.Б. Кочановский, Э.В. Хоробрых ; Науч.-исслед. экон. ин-т Минэкономики Респ. Беларусь. — Минск, 1994. — 190 с. Тираж 200 экз. ISBN 5-7815-0429-X.

**Социальные** последствия Чернобыльской аварии : (по материалам социол. исслед.) / науч. ред. А.В. Мозговая ; Рос. акад. Наук, Ин-т социологии, Центр общечеловеч. ценностей. — М. : Ин-т социологии, 1992. — 59 с. — (Соц. пробл. экологии ; вып. 4). Тираж 100 экз.

**Социальные** проблемы катастроф : (аналит.-библиогр. справ.) / редкол.: Н.И. Макешин, Г.М. Денисовский [и др.] ; Госком Чернобыль России, Ин-т социологии Рос. Акад. наук, Центр общечеловеч. ценностей. — М. : Госком Чернобыль России, 1992. — 84 с. Тираж 150 экз.

**Человек** в экстремальной производственной ситуации : (опыт социол. исслед. ликвидации последствий аварии Чернобыл. АЭС) / Е.И. Головаха, В.Г. Котов, Н.Н. Чурилов [и др.]. ; отв. ред. Е.И. Головаха ; Ин-т философии, Акад. наук УССР. — Киев : Наук. думка, 1990. — 141 с. Тираж 1300 экз. ISBN 5-12-001385-6.

**Чернобыльская** авария как фактор социальной напряженности : (количеств. результаты опроса населения в ряде обл. России, пострадавших от аварии на Чернобыл. АЭС) :

[статистика] / Ин-т социологии Рос. акад. наук, Центр общечеловеч. ценностей. — М. : Ин-т социологии, 1992. — 42 с. — (Соц. пробл. экологии ; вып. 3). Тираж 100 экз.

**Чернобыльский след** : психол. последствия Чернобыл. катастрофы / отв. ред. М.И. Бобнева ; Вотум. — М. : Вотум, 1992. — 253 с. Тираж 300 экз.

**Чернобыльский след** : соц. и правовая защита детей и подростков, пострадавших в результате Чернобыл. катастрофы : (психол.-правовые исслед.) / В.А. Иванников [и др.] ; МГП «Вотум», Ин-т психологии Рос. акад. наук. — М. : Вотум, 1992. — 227 с. Тираж 200 экз.

**Шавель С.А.** Социальная реабилитация населения, пострадавшего в результате чернобыльской аварии / С.А. Шавель, Р.А. Смирнова ; Нац. акад. наук Респ. Беларусь, Ин-т социологии, Науч.-исслед. ин-т радиологии МЧС Респ. Беларусь. — Минск, 1997. — Вып. 2 : Социальная политика. — 119 с. Тираж 100 экз.

**25 ЛЕТ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЯ:  
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ,  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ,  
ОПЫТ МЕДИЦИНСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ  
ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ  
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ  
ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ**

*Руководство для врачей*

Под ред. профессора *С.С. Алексанина*

Подписано в печать 25.08.2011. Формат 70×1001/8

Объем 46 печ. л. Печать офсетная.

Тираж 500 экз. Заказ №

Налоговая льгота — общероссийский классификатор  
продукции ОК-005-93, том 2 — 95 3000

Медкнига «ЭЛБИ-СПб»

194100, СПб., ул. Новолитовская, д. 5, литер А

Тел.: (812) 322-92-57, факс: (812) 322-92-58

E-mail: [an@elbi.spb.su](mailto:an@elbi.spb.su)

[www.elbi-spb.ru](http://www.elbi-spb.ru)

**978-5-91322-026-4**



9 785913 122026 4