

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

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

**30 ЛЕТ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЯ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ФОРМИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ, ОПЫТ МЕДИЦИНСКОГО
СОПРОВОЖДЕНИЯ УЧАСТНИКОВ
ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ
ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ**

МОНОГРАФИЯ

Под редакцией профессора С.С. Алексанина

Санкт-Петербург
2016

УДК 539.1 + 612.014.682 + 613.6 + 614.876 + 615.849.12

ББК 53.6

Т 67

Авторы: Алексанин С.С., Астафьев О.М., Бардышева Н.А., Бацков С.С., Белых Т.В., Бушманов А.Ю., Вавилова Т.В., Власенко М.А., Гудзь Ю.В., Дзюба М.Е., Дрыгина Л.Б., Дударенко С.В., Евдокимов В.И., Захарова Н.И., Зыбина Н.Н., Инжеваткин Д.И., Калинина Н.М., Карташова Т.Е., Ким Е.В., Киндяшова В.В., Киреенков И.С., Кобиашвили М.Г., Кожевникова В.В., Колобова Е.А., Колосова М.В., Комлев А.Д., Кретов С.А., Кузенкова В.Е., Кузьяев А.И., Ласкин Г.М., Лобанова Ю.В., Макарова Н.В., Маркова И.А., Марченко Т.А., Матыцина Е.Н., Мачс В.М., Мельников Н.П., Мельницкая Т.Б., Михайлова И.А., Муллина Е.В., Мухина Н.А., Неронова Е.Г., Никонов В.О., Новицкий А.А., Павлова Е.И., Парфенов А.И., Пронина Г.А., Решетняк М.В., Рогалев К.К., Родионов Г.Г., Рудой И.С., Рыбников В.Ю., Саблин О.А., Светкина Е.В., Сидоров М.Г., Симонов А.В., Смоляков Е.С., Собченко К.М., Струков Ю.В., Тарита В.А., Тихомирова О.В., Трофимова И.В., Ушал И.Э., Фирсанов В.Б., Фролова М.Ю., Хавыло А.В., Хирманов В.Н., Чистякова Е.И., Шантырь И.И., Шушакова О.В., Эллиниди В.Н., Юшкевич Е.В., Яковлева М.В.

Рецензенты: академик РАН, доктор медицинских наук профессор И.Б. Ушаков, заслуженный деятель науки РФ доктор медицинских наук профессор В.И. Легеза

30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: монография / под ред. профессора С.С. Алексанина. – СПб. : Политехника-принт, 2016. – 506 с.

Настоящее научное издание является результатом многолетних исследований коллектива ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России по изучению проблемы медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде. Монография обобщает данные об особенностях и патогенетических механизмах формирования соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции, а также опыт оказания им специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи. Особое внимание уделено инновационным технологиям лабораторной диагностики и лечения соматической патологии, экспертизы состояния здоровья участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде.

Настоящая монография подготовлена в рамках Программы совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы на период до 2016 года. Она предназначена для широкого круга специалистов – кардиологов, пульмонологов, неврологов, терапевтов, хирургов, радиологов, специалистов функциональной, лучевой и лабораторной диагностики, организаторов здравоохранения.

ISBN 978-5-906841-21-6



9 785906 841216

© Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6
Введение (Александрин С.С.)	9
Глава 1. Методология эпидемиологического изучения медико-социальных последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Астафьев О.М., Макарова Н.В., Мухина Н.А.)	11
Глава 2. Соматическая патология и ее патогенетические механизмы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде	20
2.1. Цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, диагностика и лечение (Тихомирова О.В., Захарова Н.И., Кожневникова В.В., Киндяшова В.В., Зыбина Н.Н.)	20
2.2. Клинические особенности патологии сосудов и сердца: патогенез, проявления, диагностика и лечение (Хирманов В.Н.)	39
2.2.1. Сердечно-сосудистый континуум: от метаболического синдрома к диабету, атеросклерозу и кальцинозу (Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Решетняк М.В., Дрыгина Л.Б., Фролова М.Ю.)	39
2.2.2. Болезни регуляции артериального давления: гипертоническая болезнь, гипотензивные состояния (Хирманов В.Н., Киреенков И.С., Мельников Н.П., Киндяшова В.В.)	69
2.2.3. Ишемическая болезнь сердца (Хирманов В.Н., Рогалев К.К., Киреенков И.С.)	109
2.2.4. Хроническая сердечная недостаточность (Юшкевич Е.В.)	122
2.3. Болезни органов пищеварения: патогенетические механизмы, клиника, современные аспекты диагностики и лечения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде	139
2.3.1. Диагностика, профилактика и лечение пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка (Саблин О.А., Дрыгина Л.Б., Трофимова И.В.)	139
2.3.2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Профилактика аденокарциномы пищевода (Саблин О.А.)	150
2.3.3. Состояние микробиоты кишечника и дисэлементозы у больных с хроническим панкреатитом (Бацков С.С., Родионов Г.Г., Муллина Е.В., Яковлева М.В., Власенко М.А.)	162
2.3.4. Клинико-диагностические критерии различных стадий неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (липоматоз, хронический стеатопанкреатит) (Бацков С.С., Пронина Г.А., Инжееваткин Д.И.)	183
2.3.5. Современные эндоскопические технологии оказания медицинской помощи участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Кобиашивили М.Г., Михайлова И.А., Мачс В.М., Шушакова О.В., Ким Е.В.)	190
2.4. Системное воспаление и его проявления при хронической обструктивной болезни легких в период течения заболевания (Комлев А.Д., Кузьяев А.И., Ласкин Г.М., Маркова И.А., Кузенкова В.Е., Колосова М.В., Дзюба М.Е.)	209
2.5. Метаболические остеопатии (Трофимова И.В., Дрыгина Л.Б., Саблин О.А., Эллингиди В.Н.)	225
2.5.1. Общая характеристика метаболических остеопатий	225
2.5.2. Эндокринная система и ремоделирование костной ткани	231
2.5.3. Современные методы диагностики метаболических остеопатий	241
2.5.4. Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта и остеопороз	251

	2.5.5. Влияние возрастных изменений гормонально-метаболических показателей на формирование остеопороза	256
	2.5.6. Минеральная плотность костей и биохимические показатели костного метаболизма	260
	2.5.7. Лечение и профилактика метаболических остеопатий	270
Глава 3.	Клиническая лабораторная диагностика в оценке состояния здоровья участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Зыбина Н.Н., Калинина Н.М.)	285
3.1.	Клиническая лабораторная диагностика в программах обследования и лечения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции с болезнями системы кровообращения (Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Вавилова Т.В.)	285
3.2.	Неинвазивные методы диагностики пренеопластических изменений (Дрыгина Л.Б., Саблин О.А., Бардышева Н.А., Эллиниди В.Н.)	304
3.3.	Иммуновоспалительный синдром и вторичная иммунная недостаточность (Калинина Н.М.)	317
Глава 4.	Инновационные медицинские технологии диагностики параметров состояния здоровья у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и результаты их использования	340
4.1.	Инновационные методики оценки биоэлементного статуса (Шантырь И.И., Яковлева М.В., Власенко М.А., Ушал И.Э., Парфенов А.И.)	340
4.2.	Оценка состава и активности инкорпорированных радионуклидов (Тарита В.А., Фирсанов В.Б.)	346
4.3.	Генетические технологии в диагностике и лечении (Неронова Е.Г.)	350
4.4.	Оценка микроэкологического статуса методом хромато-масс-спектрометрии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Шантырь И.И., Родионов Г.Г., Ушал И.Э., Колобова Е.А., Светкина Е.В., Павлова Е.И., Струков Ю.В.)	359
Глава 5.	Опыт работы ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России по диагностике, лечению и реабилитации участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и граждан, проживающих (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях (Алексанин С.С., Рыбников В.Ю., Гудзь Ю.В., Лобанова Ю.В.)	375
Глава 6.	Психолого-психиатрические и социально-психологические проблемы жизнедеятельности участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях, в отдаленном периоде	383
6.1	Психические расстройства при воздействии ионизирующих излучений (эхо Чернобыля – радиационная психосоматическая болезнь) (Рудой И.С., Чистякова Е.И., Матьцина Е.Н.)	383
6.2	Психологический статус участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде (Рыбников В.Ю., Марченко Т.А., Мельницкая Т.Б., Карташова Т.Е.)	386
6.3.	Социально-психологические проблемы жизнедеятельности и стрессовые реакции у населения радиоактивно загрязненных территорий России после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Рыбников В.Ю., Мельницкая Т.Б., Белых Т.В., Симонов А.В., Хавыло А.В.)	390
Глава 7.	Экспертиза причинной связи с воздействием радиационных факторов ущерба здоровью участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы (Смоляков Е.С., Бушманов А.Ю., Кретов С.А.)	400

Глава 8. Наукометрический анализ статей по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (2005–2015 гг.) <i>(Евдокимов В.И.)</i>	409
Заключение. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде: результаты многолетнего мониторинга, патогенетические механизмы формирования соматической патологии; опыт диагностики, лечения и реабилитации участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции <i>(Александрин С.С., Дударенко С.В., Новицкий А.А., Рыбников В.Ю.)</i>	422
Приложение 1. Методика стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции <i>(Хирманов В.Н., Сидоров М.Г.)</i>	435
Приложение 2. Стандарт диагностики и лечения ишемической болезни сердца для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях. Хронические формы <i>(Хирманов В.Н., Роголев К.К., Юшкевич Е.В., Никонов В.О., Киреев И.С.)</i>	443
Приложение 3. Стандарт диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях <i>(Комлев А.Д., Маркова И.А., Колосова М.В., Дзюба М.Е., Собченко К.М.)</i>	455
Приложение 4. Стандарт диагностики и лечения хронического атрофического гастрита для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях <i>(Саблин О.А., Трофимова И.В.)</i>	472
Приложение 5. Стандарт диагностики и лечения дисциркулярной энцефалопатии для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях <i>(Тихомирова О.В., Захарова Н.И., Зыбина Н.Н.)</i>	477
Приложение 6. Библиографический указатель научных статей по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам жизнедеятельности участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции <i>(Евдокимов В.И.)</i>	485

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 1,25(OH)₂D – кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D)
25(OH)D – кальцидиол (25-гидроксивитамин D)
BioT – биодоступный тестостерон
BMD – определение минеральной плотности кости (bone mineral densitometri)
сFT – тестостерон свободный расчетный показатель
COL1α1 – рецептор α1 цепи коллагена I типа
СТ_x – поперечносвязанный C-телопептид коллагена I типа
DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
DHEA – дегидроэпиандростерон (dehydroepiandrosterone sulfate)
DPA – двухфотонная абсорбциометрия
Друг (DPD) – дезоксипиридинолин
FAI (ИСА) – индекс свободных андрогенов
IFN – интерферон
IGF I (II) – инсулиноподобный фактор роста I типа (II типа)
IL – интерлейкин
ME – magnifying endoscopy (система визуализации с увеличивающей оптикой)
NBI – narrow band imaging (узкоспектральная эндоскопия)
NBI–ME – narrow–band imaging system with magnifying endoscopy (NBI с использованием увеличения)
NT_x – поперечно связанный N-телопептид коллагена I типа
OPG – остеопротегерин
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 В
RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора транскрипции каппа В
SD – стандартное отклонение
SHBG – sex hormone-binding globulin
TGFβ – трансформирующий фактор роста β
VDR-3 – рецептор витамина D
β-CrossLaps – коллагеновые перекрестные группы (collagen cross-links) и C-концевые телопептиды коллагена I типа
АД – артериальное давление
АДд – артериальное давление диастолическое
АДс – артериальное давление систолическое
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АтМТ – антитела к микросомальной фракции тиреоцитов
АтТГ – антитела к тиреоглобулину
АЭС – атомная электрическая станция
ВВК – военно-врачебная комиссия
ВЦЭРМ – Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС России
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГТ	–	5 α -дигидротестостерон
ДМ	–	денситометрия
ДЭ	–	дисциркуляторная энцефалопатия
E ₂	–	эстрадиол
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ЗГТ	–	заместительная гормональная терапия
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИИ	–	ионизирующие излучения
ИМТ	–	индекс массы тела
ИПП	–	ингибитор протонной помпы
ИПР	–	индекс передних рогов
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КДР	–	конечно-диастолический размер
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
ЛГ	–	лютеинизирующий гормон
ЛНПГ	–	левая ножка пучка Гиса
ЛПВП	–	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	–	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	–	липопротеины очень низкой плотности
ЛПА	–	участник ликвидации последствий аварии
МАГАТЭ	–	Международное агентство по атомной энергетике
МКБ-10	–	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-го пересмотра)
МКМ	–	масса костного минерала
МКРЗ	–	Международная комиссия по радиационной защите
МО	–	метаболическая остеопатия
МПК	–	минеральная плотность кости
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
МЭС	–	Межведомственный экспертный совет
НКДАР	–	Научный комитет по действию атомной радиации
НР	–	<i>Helicobacter pylori</i>
НРБ	–	нормы радиационной безопасности
НРЭР	–	Национальный радиационно-эпидемиологический регистр
НЭЖК	–	неэтерифицированные жирные кислоты
ОК	–	остеокальцин
ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения
ООН	–	Организация Объединенных Наций
ОП	–	остеопороз
ОПС	–	остеопенический синдром
ОПСС	–	общее периферическое сосудистое сопротивление

ОСА	–	общая сонная артерия
ОТПЦР	–	обратно-транскриптазная полимеразная цепная реакция
ОЦК	–	объем циркулирующей крови
ПБ	–	пищевод Барретта
ПТГ	–	паратгормон (интактный)
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
рТТГ	–	рецептор тиреотропного гормона
РЗТ	–	радиоактивно загрязненные территории
РЩЖ	–	рак щитовидной железы
CNTR	–	рецептор кальцитонина
СД-2	–	сахарный диабет II типа
СКМ	–	специализированная кишечная метаплазия
СОЖ	–	слизистая оболочка желудка
СПОТ	–	синдром постуральной ортостатической тахикардии
СРБ	–	С-реактивный белок
СРО	–	свободнорадикальное окисление
СССГ	–	секс-стероид-связывающий глобулин
СТГ	–	соматотропный гормон (гормон роста)
Т	–	тестостерон общий
Т св.	–	тестостерон свободный
Т ₃	–	трийодтиронин
Т ₄	–	тироксин
ТЗСЛЖ	–	толщина задней стенки левого желудочка
ТКДГ	–	транскраниальная доплерография
ТМДП	–	трансмитральный диастолический поток
ТРКФ	–	тартратрезистентный изофермент кислой фосфатазы
УЗОД	–	ультразвуковая остеоденситометрия
ФДМ	–	фотоденситометрия
ФНО-α	–	фактор некроза опухоли-α
ФПС	–	фарнезилпирофосфатсинтетаза
ФСГ	–	фолликулостимулирующий гормон
ХНМК	–	хроническая недостаточность мозгового кровообращения
ХОБЛ	–	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦВБ	–	цереброваскулярные болезни
ЦВЗ	–	цереброваскулярные заболевания
ЧАЭС	–	Чернобыльская атомная электростанция
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЩЖ	–	щитовидная железа
ЭКГ	–	электрокардиография; электрокардиограмма

ВВЕДЕНИЕ

30 лет назад произошла самая большая за всю современную историю человечества радиационная авария, ставшая результатом взрыва атомного реактора на Чернобыльской атомной электростанции. Катастрофа изменила окружающую среду и взаимоотношения в системе «человек–природа» для значительной популяции. Она затронула судьбы миллионов людей, проживающих на огромных территориях бывшего СССР. Радиационному воздействию подверглись персонал станции, пожарные и участники ликвидации последствий аварии (ЛПА), а также население на радиоактивно загрязненных территориях. Чернобыльская катастрофа вторглась в жизнь более 20 млн человек и обусловила значительные экологические, социально-экономические, политические, психологические и медицинские последствия.

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.

Государственная политика Российской Федерации в области преодоления последствий катастрофы на ЧАЭС ориентирована на снижение негативных медицинских, социальных, экологических и психологических последствий катастрофы на население и ЛПА на ЧАЭС. 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 эти проблемы решаются на основе Федеральных целевых программ, а также целевых программ Союзного государства (Россия–Беларусь). За последние десятилетия выполнен большой объем работ по охране здоровья и медико-социальной реабилитации граждан, подвергшихся радиационному воздействию, социально-экономической реабилитации загрязненных радионуклидами территорий. И если в первые годы после аварии на ЧАЭС основные силы были направлены на минимизацию последствий радиационной аварии, то в последнее десятилетие все более актуальным становится вопрос о реабилитации загрязненных радионуклидами территорий и восстановлении биоты, а также мерах медицинского характера по сохранению здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС и населения на загрязненных территориях.

В большинстве научных публикаций последних лет приходят к однозначному мнению о комплексном воздействии на организм человека факторов аварии на ЧАЭС, среди которых роль радиационного компонента не должна быть преувеличена.

С целью совершенствования медицинского сопровождения ЛПА во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им.А.М. Никифорова МЧС России регулярно проводится их углубленное обследование, анализируются материалы Северо-Западного филиала Национального радиационно-эпидемиологического регистра по заболеваемости,

разрабатываются методические материалы для принятия нормативных документов по преодолению медицинских последствий аварии на ЧАЭС. Только за период с 2010 по 2016 г. коллективом ВЦЭРМ опубликовано более 150 научных статей и монографий, подготовлено более 20 нормативно-методических документов, защищено более 30 диссертаций.

Научные результаты расширили диапазон знаний об отдаленных последствиях крупномасштабной радиационной аварии. Вместе с тем, вопросы преодоления последствий аварии на ЧАЭС продолжают оставаться актуальными, так как годы, прошедшие после аварии, определили круг нерешенных проблем. Многогранность стоящих задач, прежде всего по сохранению здоровья пострадавших, требует знаний патогенеза формирования соматической патологии у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде. Именно это должно быть основой оказания адресной специализированной медицинской помощи, а также разработки новых технологий диагностики, лечения и реабилитации ЛПА на ЧАЭС. Указанные вопросы нашли свое отражение в монографии, при создании которой авторский коллектив опирался, прежде всего, на колоссальный опыт, огромный клинический и научный материал. Она предназначена 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

МЕТОДОЛОГИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

Изучение влияния радиационного воздействия на состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) началось с первых дней проведения работ в зоне ЧАЭС. Для сбора информации о состоянии здоровья ЛПА в июне 1986 г. начал формироваться Всесоюзный регистр военнослужащих, подвергшихся радиационному воздействию в зоне аварии на ЧАЭС, а Минздрав СССР учредил Всесоюзный распределенный регистр лиц, пострадавших от аварии на ЧАЭС. В 1991 г. правопреемником этого регистра стал Российский государственный медико-дозиметрический регистр (РГМДР), на базе которого в 1993 г. был образован Национальный радиационно-эпидемиологический регистр (НРЭР) лиц, подвергшихся радиационному облучению в результате Чернобыльской и других радиационных катастроф и инцидентов.

Основными задачами НРЭР являются:

- долговременный персональный учет и динамическое наблюдение за состоянием здоровья лиц, подвергшихся радиационному воздействию;
- информационная поддержка диспансеризации включенных в регистр лиц с целью оптимальной стратегии по смягчению медицинских последствий аварии на ЧАЭС;
- крупномасштабные радиационно-эпидемиологические исследования по объективной оценке зависимости доза–эффект и радиационных рисков.

Система НРЭР обеспечивает получение со всей территории Российской Федерации персональной медико-дозиметрической информации, для чего служат 4 основных учетных формы:

- регистрационная карта лица, подвергшегося воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС;
- кодировочный талон лица, подвергшегося воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС;
- регистрационная карта онкологического заболевания лица, подвергшегося воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС;
- карта причин смерти лица, подвергшегося воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

В базе данных НРЭР содержатся сведения более чем о 700 тыс. человек, общий массив учтенных заболеваний составляет более 18 млн патологических состояний, полученные дозы внешнего облучения зафиксированы у 450 тыс. лиц, включенных в регистр (Российский национальный доклад). Собираемые в НРЭР сведения позволяют накапливать информацию для последующего анализа работниками практического здравоохранения и научными сотрудниками следующих баз данных:

- основной базы с регистрационной, дозиметрической и медицинской информацией о подвергшихся радиационному облучению при аварии на ЧАЭС;
- базы данных канцер-подрегистра по случаям онкологических заболеваний лиц, состоящих на учете в НРЭР;
- базы данных причин смерти состоящих на учете в НРЭР;

- база данных подрегистра детей ЛПА на ЧАЭС;

- базы данных подрегистра случаев рака щитовидной железы у проживающих или проживавших на территориях России и подвергшихся повышенным уровням облучения в результате аварии на ЧАЭС.

Комплексный анализ материалов указанных баз данных с участием клиницистов, эпидемиологов, радиологов, гигиенистов и других специалистов позволяет оценивать влияние радиационного фактора на состояние здоровья ЛПА на ЧАЭС, осуществлять адресную медицинскую помощь, прогнозировать отдаленные медицинские радиологические последствия и разрабатывать целенаправленные мероприятия по смягчению медицинских последствий.

Следует отметить, что характеристика основных показателей общественного здоровья (заболеваемости, распространенности заболеваний, инвалидности, смертности) ЛПА в отдаленном после аварии периоде на различных территориях страны существенно различается, поскольку на эти показатели оказывают влияние многие факторы (климат, состояние объектов окружающей среды, экономическая ситуация, медицинское обеспечение и др.). В связи с этим для объективной оценки отдаленных последствий радиационного воздействия на ЛПА особая роль принадлежит не столько определению частоты выявленной у ЛПА патологии, сколько методическим аспектам эпидемиологического изучения и поиска аргументов «за» или «против» радиационного генеза выявленных нарушений здоровья.

Изучение влияния малых доз облучения, полученных ЛПА на ЧАЭС, продолжается по настоящее время, несмотря на то, что с момента аварии прошло 30 лет. В отличие от непосредственных эффектов радиационного воздействия (острая и хроническая лучевая болезнь, лучевая катаракта, радиационный ожог) действие малых доз не проявляется специфическими поражениями. Традиционно для изучения влияния любых неблагоприятных факторов на здоровье населения в качестве основных используются клинический и эпидемиологический методы. При этом проводится сравнительный анализ частоты изучаемых клиничко-лабораторно-инструментальных характеристик или показателей общественного здоровья у ЛПА и в группе сравнения.

С помощью клинического метода осуществляется выявление и изучение особенностей патогенеза, клиники, лечения и профилактики заболеваний. При научных клинических исследованиях использование указанных выше баз данных НРЭР обеспечивает возможность формирования основной группы (группы ЛПА) с заданными необходимыми параметрами (основное и сопутствующие заболевания, пол, возраст, год участия в работах на ЧАЭС, полученная доза внешнего облучения и др.).

Следует отметить, что при использовании клинического метода, как правило, исследование проводится на специально сформированной ограниченной выборке, а значит, его результат во многом зависит от численности и однородности сопоставляемых групп. При наличии статистически значимого различия сопоставляемых групп по частоте, выраженности и другим проявлениям клинического течения изучаемой патологии нередко делается вывод о том, что это отличие является следствием либо влияния на ЛПА радиационного фактора, либо, реже, – факта участия ЛПА в работах в зоне ЧАЭС в 1986–1991 гг. Кроме этого, в тех случаях, когда устанавливается корреляционная связь изучаемого явления с полученной дозой облучения, также делается вывод о влиянии на ЛПА радиационного фактора вне зависимости от силы связи.

Необходимо особо подчеркнуть, что изложенное выше находится в известном противоречии с рекомендациями Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН R.686 «Возможность приписать риски и эффекты радиационному облучению» (2011 г.) (Киселев М.Ф., Азизова Т.В., Аклеев А.В. и др., 2012). Согласно этому документу приписывание эффекта радиационному облучению возможно лишь в тех случаях, когда имеют место тканевые реакции (детерминированные эффекты) и поставлен диагноз, исключающий возможные другие причины. При этом обращается особое внимание на то, что «при малых дозах облучения населения даже достоверное превышение стохастических эффектов не может быть приписано радиационному облучению, поскольку естественный разброс этих эффектов, вызванных нерадиационными факторами, значительно превышает любой ожидаемый их рост, обусловленный радиационным воздействием». Приведенное не исключает необходимости продолжения изучения отдаленных медицинских последствий у ЛПА, тем более, что в документе речь идет только о детерминированных и стохастических эффектах.

В связи с этим, целесообразность клинического изучения последствий влияния на ЛПА малых доз радиации не вызывает сомнений, но для снижения вероятности ошибочных выводов при проведении клинических исследований принципиальное значение имеют:

- максимально возможная однородность группы ЛПА и группы сравнения по факторам, влияющим на частоту заболеваний (пол, возраст, вредные привычки, наследственность, проведенные рентгенологические обследования и др.);

- исключение влияния случайных факторов на результаты исследования за счет формирования репрезентативной по численности основной группы и превышения численности группы сравнения не менее чем в 3 раза таковой основной группы;

- проведение клинического обследования ЛПА и лиц из группы сравнения силами одной и той же врачебной бригады в сжатые сроки, а лабораторных и инструментальных исследований на одной базе;

- использование адекватных методов статистического анализа с оценкой не только статистической достоверности различий показателей ЛПА и группы сравнения, но и их медико-биологической значимости;

- использование для интерпретации корреляционной зависимости наличие только сильной связи между изучаемыми параметрами.

Базы данных НРЭР, безусловно, создаются преимущественно для эпидемиологического изучения медико-социальных последствий у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, поскольку эпидемиологический метод предназначен для выявления и изучения причин и условий возникновения и распространения любых патологических состояний в популяции людей. Этот метод представляет собой специфическую совокупность приемов и методов, включающих наблюдение, обследование, историческое и географическое описание, сопоставление, эксперимент, статистический и логический анализ с последующим профессиональным осмыслением полученных результатов.

На первом этапе эпидемиологического изучения состояния здоровья наиболее часто используется ретроспективный эпидемиологический анализ таких показателей общественного здоровья, как заболеваемость, распространенность заболеваний, болезненность, инвалидность и смертность, рассчитанных по данным официальной

статистической отчетности. При этом анализируются частота, динамика, структура и территориальное распределение изучаемой патологии в группе лиц, подвергшихся влиянию изучаемого фактора, и в группе лиц, на которых изучаемый фактор не действовал. Выраженное 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.

Необходимо указать на то, что достоверное превышение указанных показателей в группе ЛПА нередко расценивается как следствие воздействия на них радиационного фактора. Вместе с тем, организация эпидемиологических исследований и трактовка их результатов применительно к ЛПА чрезвычайно затруднены в силу невозможности формирования надежной группы сравнения вследствие того, что:

- среди ЛПА 98% составляют мужчины, т.е. половая структура принципиально отличается от таковой населения;

- формирование основной группы для участия в аварийно-восстановительных работах в зоне ЧАЭС преимущественно осуществлялось военкоматами из числа военнообязанных, а также из специалистов атомной промышленности, т.е. изначально из более здоровой части населения;

- в возрастной структуре ЛПА на момент участия в работах в зоне ЧАЭС преобладали молодые люди и с годами происходит «постарение» основной группы при относительной стабильности этого показателя у населения;

- в отличие от учетных документов НРЭР, в которых ведется полицейской учет случаев заболеваний, инвалидности и смертности ЛПА, формы официальной статистической отчетности о выявленных у населения заболеваниях не содержат деления по полу и возрасту, а включают целиком все взрослое население старше 18 лет; исключения составляют лишь «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (форма № 16 – ВН), в которых имеются эти данные, но лишь на тех, кто получил листок временной нетрудоспособности (понятно, что эта информация лишь частично отражает истинное положение дел);

- существующая система специальной диспансеризации ЛПА с закреплением их за определенным медицинским учреждением (доверенным врачом) и с обязательным ежегодным (или 1 раз в 2 года) обследованием не может сравниться с эффективностью выявления патологии по обращаемости за медицинской помощью, в том числе и в негосударственные медицинские учреждения (имеются материалы о том, что количество выявленных заболеваний при диспансеризации населения больше, чем при обращаемости за медицинской помощью, в 3 раза);

- верификация выявленной у ЛПА патологии значительно лучше, поскольку на одно обращение в поликлинику у них, в среднем, приходится одна госпитализация или проведенное санаторно-курортное лечение, что существенно отличает их от остальных групп населения;

- установки ЛПА на имеющиеся у них заболевания в связи с предоставляемыми этой категории льготами принципиально отличаются от таковых у населения (введение закона о «Монетизации льгот» привело к «подъему» инвалидности населения в 1,5 раза за 1 год; после принятия закона Министерства труда и социальной защиты № 664н, по данным

Росстата, количество инвалидов в России с начала 2014 г. по сентябрь 2015 г. уменьшилось почти на 500 тыс. человек).

Указанные обстоятельства необходимо учитывать при эпидемиологическом изучении медико-социальных последствий у ЛПА и оценке полученных результатов.

По результатам первого этапа эпидемиологического исследования выявляются системы или органы-мишени возможного влияния радиационного фактора на ЛПА, т.е. те классы болезней и нозологические формы, для которых установлены достоверные отличия показателей общественного здоровья ЛПА от таковых населения.

На втором этапе эпидемиологического исследования осуществляется поиск причинно-следственных связей между возможными причинными факторами и патологией выявленных систем или органов-мишеней. Следует отметить, что спектр этих факторов во многом определяется квалификацией исследователя, а наилучшие результаты дает сочетанная работа эпидемиологов, клиницистов, гигиенистов и организаторов здравоохранения с привлечением при необходимости и других специалистов, в том числе и немедицинского профиля.

Принимая во внимание указанное, для поиска причинно-следственных связей между воздействием радиационного фактора и состоянием здоровья ЛПА целесообразно применение двух подходов:

а) использование такого метода формальной логики, как соединенный метод сходства и различия. В данном конкретном случае он заключается в поиске идентичных проявлений нарушения общественного здоровья у ЛПА, проживающих на различных территориях и которых объединяет только участие в работах в зоне ЧАЭС;

б) проведение сравнительного анализа изучаемых показателей здоровья у лиц, подвергшихся действию изучаемого неблагоприятного фактора разной интенсивности. В нашем случае – это ЛПА, получившие разную дозу внешнего облучения или участвовавшие в работах на ЧАЭС в разные годы.

В отношении второго подхода необходимо указать на неопределенность дозиметрических данных, содержащихся в базе данных НРЭР и связанных с методом измерения дозы облучения (табл. 1.1). Следует отметить, что, несмотря на то, что и в «Регистрационной карте» и в «Кодировочном талоне» имеются пункты для указания метода определения полученной дозы, в Северо-Западном регионе России метод определения полученной дозы указан только у 2 человек из 7630 ЛПА с зафиксированной дозой облучения.

Таблица 1.1

Неопределенность дозиметрических данных, содержащихся в базе данных НРЭР
(из Российского национального доклада «25 лет Чернобыльской аварии.
Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России. 1986–2011», 2011)

Категория дозы	Метод измерения	Максимальная погрешность
Экспозиционная или поглощенная	Использование индивидуального дозиметра	50%
Групповая	Приписанная всем лицам группы по показанию дозиметра, находившегося у 1 лица	Разброс до 3 раз в группе
Маршрутная	Рассчитывается по средней мощности экспозиционной дозы в зоне работ и времени пребывания в ней группы лиц	Разброс до 5 раз в группе

К приведенному необходимо добавить, что ни при клинических, ни при эпидемиологических исследованиях, как правило, не учитываются дозы, полученные при рентгенологических исследованиях. Применительно к ЛПА это обстоятельство чрезвычайно важно, так как в условиях спецдиспансеризации выявляемость патологии у них, в том числе с помощью современных методов лучевой диагностики, выше, чем у населения, и различается среди самих ЛПА, что может существенно исказить результаты исследований по дозовой зависимости патологии у ЛПА на ЧАЭС.

Используя собственный опыт на модели Северо-Западного региона, включающего территории пяти субъектов Российской Федерации (Санкт-Петербург, Калининградская, Ленинградская, Новгородская и Псковская области), приведены некоторые методические приемы эпидемиологического изучения отдаленных медицинских последствий у ЛПА на ЧАЭС. Общий объем обучающей выборки по региону составил более 11 тыс. ЛПА, распределенных по полученным дозам внешнего облучения на следующие группы: 70% ЛПА 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 ЛПА, по определению НКДАР ООН, действующему до 2011 г., подверглись влиянию так называемых малых доз (до 20 сЗв) ионизирующего излучения на организм. Вместе с тем, накопленные научные данные об отдаленных медико-биологических последствиях позволили НКДАР ООН в 2011 г. утвердить новую классификацию диапазонов доз (Киселев М.Ф., Азизова Т.В., Аклеев А.В. и др., 2012). Согласно этой классификации выделены следующие диапазоны доз: очень малые – до 10 мГр; малые – 10–100 мГр; средние – 0,1–1 Гр; большие – 1–10 Гр. По этой классификации 81,6% ЛПА из Северо-Западного региона страны в 1986 г. получили среднюю, 15,7% – малую, 2,6% – очень малую и 0,1% – большую дозу облучения (рис. 1.1). Среди ЛПА 1987–1991 гг. более 90% получили малую (56,5%) и очень малую (38,7%) дозы облучения.

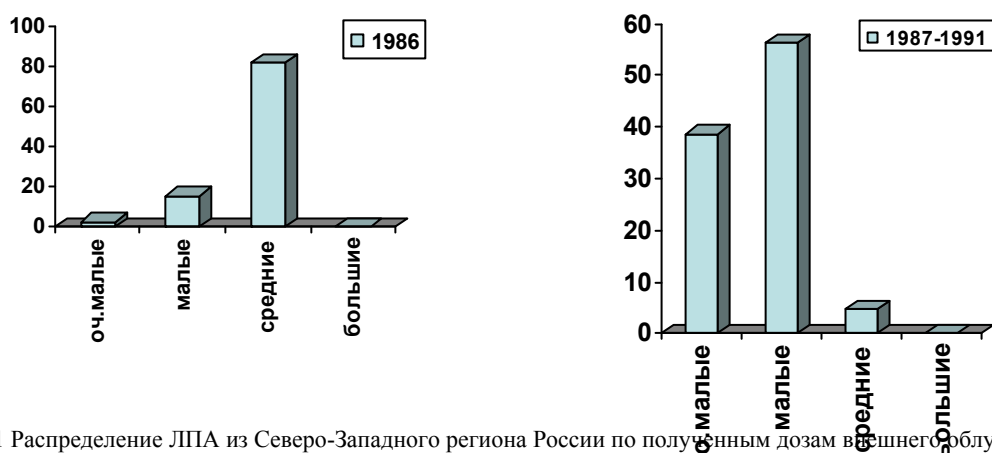


Рис. 1.1 Распределение ЛПА из Северо-Западного региона России по полученным дозам внешнего облучения.

Приведенное, во-первых, дополнительно свидетельствует о том, что при эпидемиологических исследованиях целесообразно проводить анализ состояния здоровья ЛПА в зависимости от года их участия в работах в зоне ЧАЭС, во-вторых, о необходимости оценки информативности новых диапазонов доз облучения по результатам эпидемиологических исследований.

При осмыслении результатов эпидемиологического исследования, направленного на установление причинно-следственных отношений между действием неблагоприятных

факторов при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и состоянием здоровья ЛПА, необходимо исходить из того, что если это действие было существенным, то оно должно однотипно и синхронно себя проявлять у ЛПА на всех территориях региона. В противном случае любые изменения здоровья у ЛПА, проживающих на разных территориях, необходимо признать как следствие действия местных причинных факторов нерадиационного генеза.

Для демонстрации приемов эпидемиологической диагностики медицинских последствий использованы результаты анализа заболеваемости, распространенности заболеваний, инвалидности и смертности ЛПА из Северо-Западного региона страны. Заболеваемость и распространенность заболеваний являются наиболее частыми медико-статистическими показателями при анализе состояния здоровья населения. Однако значение их при оценке состояния здоровья существенно различается. Так, заболеваемость, характеризующая частоту впервые выявленных за год заболеваний, более чутко реагирует на изменение условий среды обитания и свидетельствует о силе действия неблагоприятных факторов на здоровье населения. Особенно высока ценность заболеваемости как медико-статистического показателя, при появлении на изучаемой территории нового неблагоприятного фактора или значительном усилении действия ранее существующего фактора. Анализ этого показателя за ряд лет позволяет получить представление о динамике интенсивности воздействия неблагоприятных факторов и об эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

В силу того, что распространенность заболеваний учитывает не только вновь зарегистрированные, но и ранее существовавшие заболевания, по поводу которых было обращение в календарном году, этот показатель более устойчив к влияниям среды. Так, распространенность заболеваний будет возрастать при стабильном уровне заболеваемости хроническими заболеваниями за счет «накопления» числа лиц, состоящих на диспансерном учете, а также при повышении эффективности лечебных мероприятий и связанным с этим увеличением продолжительности жизни и др. (Материалы для подготовки и квалификационной аттестации, 2005). У ЛПА на ЧАЭС трактовка показателя распространенности заболеваний должна проводиться с учетом постарения когорты к настоящему времени на 25–30 лет.

Инвалидность и смертность, как медико-статистические показатели общественного здоровья населения, отличает от заболеваемости и распространенности заболеваний более высокая степень верификации имеющейся патологии. Это обусловлено тем, что направление гражданина на медико-социальную экспертизу для признания его инвалидом выдается медицинской организацией после проведения необходимых диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий. Медицинская организация несет ответственность за достоверность и полноту сведений, указанных в направлении на экспертизу. Решение о признании гражданина инвалидом принимается специалистами бюро медико-социальной экспертизы простым большинством после обследования гражданина, изучения представленных им документов, анализа социально-бытовых, профессионально-трудовых и др. данных (Правила признания лица инвалидом, 2006). Полный учет лиц, признанных инвалидами, осуществляется органами социального обеспечения.

Смертность является безальтернативным медико-статистическим показателем и в большом проценте случаев окончательная причина смерти устанавливается в результате патологоанатомического (судебно-медицинского) исследования. В «Карте причин смерти

лица, подвергшегося воздействию радиации в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС» (учетный документ НРЭР) имеется ряд пунктов, детализирующих и причины смерти, и наличие у ЛПА другой патологии: окончательный клинический диагноз; патолого-анатомический диагноз; непосредственная причина смерти; заболевание, вызвавшее непосредственную причину смерти; другие важные заболевания. К сожалению, посмертно выявленные у ЛПА заболевания (кроме злокачественных новообразований) не вносятся в БД НРЭР и поэтому выпадают из анализа заболеваемости и распространенности заболеваний среди ЛПА, что искажает результаты изучения медико-социальных последствий воздействия на ЛПА ионизирующего излучения в результате аварии на ЧАЭС.

Далее на ряде конкретных примеров показаны диагностическая техника и значение результатов анализа традиционных эпидемиологических признаков (интенсивности, динамики, структуры, пространственной характеристики) общественного здоровья для оценки влияния радиационного фактора на ЛПА. Каждый из этих признаков имеет свои диагностическое значение, способы оценки и единицы измерения, степень информативности и приемы графического изображения (Эпидемиологическая диагностика. Семиотика).

Диагностическая ценность интенсивности заключается в том, что она отражает силу действия причинных неблагоприятных факторов и условий, при которых они действуют. Интенсивность может характеризовать заболеваемость, распространенность заболеваний, болезненность, инвалидность, смертность, временную нетрудоспособность и другие показатели общественного здоровья населения. Исходя из целей исследования, этот признак может оцениваться в различных возрастных, половых, социальных, территориальных, дозовых и других группах населения. Анализ интенсивности позволяет выявить частоту патологических состояний, определить системы и органы-мишени, группы риска для дальнейшего поиска причинно-следственных отношений между действием неблагоприятных факторов и состоянием здоровья населения.

Пространственная характеристика через показатели интенсивности, динамики и структуры отражает различия в силе, времени и пейзаже воздействующих причин и условий на различных территориях. Применение картографического метода существенно расширяет возможности и информативность пространственного анализа, а выполнение картдиаграмм обеспечивает наглядность полученных результатов.

Динамика характеризует изменения состояния общественного здоровья населения во времени. Этот признак является чрезвычайно важным, так как отражает усиление или ослабление во времени силы действия неблагоприятных причин и условий и за счет этого позволяет определить время риска. Именно в этом заключается диагностическая ценность динамики, касается ли это многолетних, помесечных или иных интервалов. Динамические признаки могут быть изучены так же разносторонне, как и интенсивность: для отдельных нозологических форм, для отдельных территорий, различных групп населения и др.

Диагностическая ценность структурных показателей заключена в том, что они указывают на соотношение отдельных частей изучаемого явления, а их изменение в динамике или различие в сопоставляемых группах свидетельствуют о различии причинных факторов, их определяющих. В процессе анализа структурные показатели используются для изучения возрастной, социальной, нозологической и других характеристик общественного состояния здоровья.

Таким образом, использование эпидемиологических приемов для изучения отдаленных медико-социальных последствий участия ЛПА в аварийно-восстановительных работах на ЧАЭС по материалам баз данных НРЭР позволило сделать следующие основные выводы:

- эпидемиологический анализ интенсивности, динамики, территориального распределения и структуры изучаемых показателей общественного здоровья позволяет снизить вероятность ошибочных выводов об отдаленных последствиях у ЛПА на ЧАЭС;
- на все изученные показатели общественного здоровья ПА оказывают выраженное влияние местные причинные факторы нерадиационной природы;
- изучение дозовой зависимости патологии у ЛПА необходимо проводить с учетом метода определения дозы облучения и полученных доз при рентгенологических исследованиях.

Литература

Российский национальный доклад «25 лет Чернобыльской аварии. Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России. 1986–2011» / Под общей ред. С.К. Шойгу, Л.А. Большова. – М., – 2011. – С. 62; 80–81.

Киселев М.Ф., Азизова Т.В., Аклеев А.В. и др. О работе 59-й сессии Научного Комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН) (Вена, 21–25 мая 2012 г.) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 11–19.

Материалы для подготовки и квалификационной аттестации по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение» Учебное пособие / Под ред. В.С. Лучкевича, И.В. Полякова. – СПб., 2005. – 288 с.

Правила признания лица инвалидом (утв. Постановлением Правительства РФ от 20 февраля 2006 г. № 95).

Эпидемиологическая диагностика. Семиотика (gyg-epid.com>2008/12/18/jepidemiologicheskaja...).

ГЛАВА 2.

СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ И ЕЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

2.1. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Начиная с 2002 г. и по настоящее время, ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России постоянно участвовал в научно-исследовательской и практической работе в соответствии с Программой совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства. Многолетнее наблюдение за состоянием здоровья ЛПА на ЧАЭС показало, что основной причиной их инвалидизации являются заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем (ИБС, ГБ, дисциркуляторная энцефалопатия).

Показатель заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями и смертности при цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) постоянно увеличивается как по отечественным, так и по зарубежным данным. Исследования, посвященные изучению развития хронической недостаточности мозгового кровообращения у ликвидаторов, указывают на высокую распространенность дисциркуляторной энцефалопатии и более частое ее развитие, чем в популяции в целом. Всего с 2002 по 2015 г. в клинике ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России прошли углубленное обследование и лечение 310 участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с установленным диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Это позволило детально изучить особенности клинического течения ДЭ, определить патогенетические механизмы развития хронической ишемии мозга, оценить динамику развития заболевания и эффективность проводимой терапии.

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, 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 ДЭ. За 20 лет распространенность «Других ЦВБ» выросла в 32,5 раза (Астафьев О.А., Макарова Н.В., 2010). Заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) среди ликвидаторов, проживающих в Санкт-Петербурге, колеблется в 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 составила в Санкт-Петербурге

в 2014 г. 5,2 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, что может быть связано с более качественным медицинским обеспечением и профилактикой инсульта у участников ЛПА на ЧАЭС.

В качестве возможных причин, определивших высокую заболеваемость хроническими ЦВБ среди ликвидаторов, рассматривается совокупность всех факторов, сопутствующих противоаварийным работам, включая малые дозы радиации, психогенный и физический стресс во время аварийных работ, социально-психологическую напряженность, связанную с получением льгот после окончания работ, хронический алкоголизм, табакокурение и их сочетания.

Для большинства ликвидаторов поглощенная доза от внешнего гамма-излучения составила не более 30–50 сГр (суммарно в течение 1–2 мес). Эта доза не вызывает острой лучевой болезни и названа «малой». Имеются 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 продолжают отстаивать определяющую роль малых доз ионизирующего излучения в развитии специфического поражения сосудов и мозга (Нягу А.И. и др., 1992; Жаворонкова А.А. и др., 1996; Таранов С.В. и Карташова С.С., 1999).

Для определения особенностей клинической картины и основных факторов, повлиявших на развитие ЦВБ у ЛПА на ЧАЭС, нами были проанализированы результаты углубленного обследования 190 ликвидаторов, госпитализированных в клинику ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в 2007–2010 гг., и 70 ликвидаторов, госпитализированных в 2014 г. с основным диагнозом ДЭ. У всех обследованных ликвидаторов был подтвержден диагноз ДЭ, преимущественно I и II стадий, 42 ликвидатора были выделены в отдельную группу в связи с наличием ОНМК в анамнезе.

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. 2.1. 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.

Таблица 2.1

Распространенность жалоб (в %) у ликвидаторов в зависимости от стадии ДЭ

Жалобы	ДЭ I, n=50 (%)	ДЭ II, n=107 (%)	ДЭ III, n=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
Потеря сознания	10	20	33

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 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. 2.2.

Таблица 2.2

Распространенность основных неврологических синдромов в группе участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и группе сравнения

Синдромы	Ликвидаторы, n=157	Группа сравнения, n=37	Критерий Стьюдента
	Абс. (%)	Абс. (%)	p
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 %)	–

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 астеноневротическими 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. 2.3).

Таблица 2.3

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.2.4). 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 2.4

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. 2.5).

Таблица 2.5

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. 2.6).

Таблица 2.6

Выраженность когнитивных и эмоционально-волевых расстройств у ликвидаторов в зависимости от стадии ДЭ

Нейропсихологические шкалы (баллы)	ДЭ I стадии, n = 50	ДЭ II стадии, n = 107
MMSE	28±1,7**	26±2,6
FAB	16,9±1,20**	15,6±2,26
Запоминание 5 слов	4,78±0,54	4,57±0,75
Тест рисования часов	9,51±0,98	9,19±1,11
Госпитальная шкала тревоги	7,5±3,4	7,8±3,6
Госпитальная шкала депрессии	6,2±3,9*	7,9±3,5

*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 ($r = -0,26$).

Установлено, что аффективные и когнитивные нарушения явились определяющими в инвалидизации и социальной дезадаптации ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (Левин О.С., Цыганено Е.В., Чесалин П.В., 2007; Иванчук Э.Г., Оруджев Я.С., 2009;), однако вопрос об основных причинах этих нарушений окончательно не решен. Имеются сведения, что высокий уровень эмоциональной напряженности может приводить к нарушению процессов мышления, внимания, памяти и эмоционально-волевых качеств (Левин О.С., 2006; Чермянин С.В., Корзунин В.А., Юсупов В.В., 2008; Решетникова Е.М., Русановский В.В., Рудкевич Л.А., 2010; Ашанина Е.Н., Бухвостов А.В., 2011; Грановская Р.М., Шингаев С.М., 2013; Колотильщикова Е.А., 2014). Накоплено большое количество сведений о влиянии сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, атеросклероз) на когнитивные функции (Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В., 2001; Захаров В.В., 2006; Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., 2006; Ромазина Т.А., 2007). Также установлено, что активная умственная работа и высокий образовательный уровень способствуют сохранению когнитивных функций (Величковский Б.Б., 2009; Слободин Т.А., Горев А.В., 2012; Scarmeas N., Stern Y., 2003). Наименее изученным остается вклад медико-социальных факторов в развитии когнитивных и аффективных нарушений.

Большая часть обследованных ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в возрасте до 60 лет имеют инвалидность (76%). Не работают 65% участников последствий аварии трудоспособного возраста, хотя установленная группа инвалидности (III и IIa) позволяет продолжать трудовую деятельность.

Сопоставление выраженности когнитивных нарушений и эмоционально-волевых расстройств в группах работающих и неработающих участников ЛПА на ЧАЭС в возрасте до 60 лет выявило достоверно более значимые нарушения у неработающих ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (табл. 2.7).

Таблица 2.7

Выраженность когнитивных и эмоционально-волевых нарушений у ЛПА на ЧАЭС
в зависимости от наличия профессиональной деятельности (M ± SD)

Наименование тестов и их показателей (баллы)	ЛПА на ЧАЭС, продолжающие работать (n=35)	ЛПА на ЧАЭС, неработающие (n=64)	p <
MMSE	28,6 ± 1,3	27,2 ± 2,2	0,001
FAB	17,3 ± 0,7	16,4 ± 1,9	0,001
Тест рисования часов	9,7 ± 1,0	9,4 ± 1,1	-
Объем внимания	5,2 ± 1,5	4,8 ± 1,4	-
Концентрация внимания	8,9 ± 1,4	8,2 ± 1,8	0,05
Память слухоречевая	4,1 ± 0,8	3,7 ± 1,1	0,05
Память зрительная	10,8 ± 0,3	9,7 ± 2,5	0,05
Тревога	6,9 ± 3,3	8,0 ± 4,0	-
Депрессия	5,7 ± 3,6	7,2 ± 3,9	0,05

Для выявления возможной роли полученной дозы радиации ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС были разделены на подгруппы с очень малыми дозами и малыми дозами радиации (табл. 2.8).

Таблица 2.8

Характеристика подгрупп ЛПА на ЧАЭС
в зависимости от полученной дозы радиации, n (%)

Факторы риска	Доза облучения менее 10 сЗВ (n=26)	Доза облучения более 10 сЗВ (n=36)	p <
Отсутствие трудовой деятельности	15 (57,7)	27 (75,0)	-
Наличие инвалидности	21 (80,8)	34 (94,4)	-
Курение	16 (61,5)	19 (52,8)	-
Алкоголь	15 (57,7)	14 (38,8)	-
Гипертоническая болезнь	17 (65,4)	18 (50,0)	-
Атеросклероз	6 (23,1)	11 (30,5)	-
Нарушения обмена глюкозы	17 (65,4)	20 (55,5)	-
Избыточная масса тела	18 (69,2)	22 (61,1)	-
Тревога	14 (53,8)	16 (44,4)	-
Депрессия	10 (38,5)	18 (50,0)	-
Когнитивные нарушения	18 (69,2)	28 (77,7)	-

При сравнении данных подгрупп по социальным, сосудистым, эмоционально-волевым и когнитивным факторам значимых отличий не выявлено.

В нашем исследовании данных, подтверждающих влияние малых доз радиации на развитие когнитивных и аффективных нарушений, получено не было.

Для выделения значимых факторов риска развития снижения когнитивных функций был проведен корреляционный анализ (табл. 2.9).

Таблица 2.9

Корреляционные связи социальных, сосудистых и эмоционально-волевых факторов риска с когнитивными функциями в группе ЛПА на ЧАЭС

Показатель	MMSE	FAB	Часы	Внимание		Память	
				объем	концентрация	слухоречевая	зрительная
Возраст, лет	-0,233				-0,204		-0,219
Инвалидность	-0,209					-0,240	
Образование	0,379	0,234		0,372	0,319	0,292	0,447
Курение				-0,279	-0,235	-0,226	
Алкоголь							
Гипертоническая болезнь							
Толщина КИМ, мм	-0,293	-0,322			-0,379	-0,206	-0,563
Глюкоза, ммоль/л	-0,276	-0,268	-0,256				-0,245
ИМТ							
Тревога, баллы					-0,211		
Депрессия, баллы	-0,266		-0,199		-0,275	-0,233	-0,234

Примечание: В таблице приведены значения при p < 0,05.

В группе ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС была выявлена достоверная связь основных скрининговых шкал (MMSE, FAB) с утолщением КИМ, нарушением обмена глюкозы и уровнем образования. На снижение результатов MMSE влияли также возраст, наличие инвалидности и эмоционально-волевые расстройства.

Для определения основных факторов, повлиявших на развитие когнитивных нарушений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, мы суммировали баллы скрининговых шкал (MMSE, FAB, тест «часы»). Аффективные нарушения определили с помощью суммирования результатов опросников на наличие тревоги и депрессии. С помощью корреляционного анализа были получены ведущие факторы риска развития когнитивных и аффективных нарушений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (рис. 2.1).

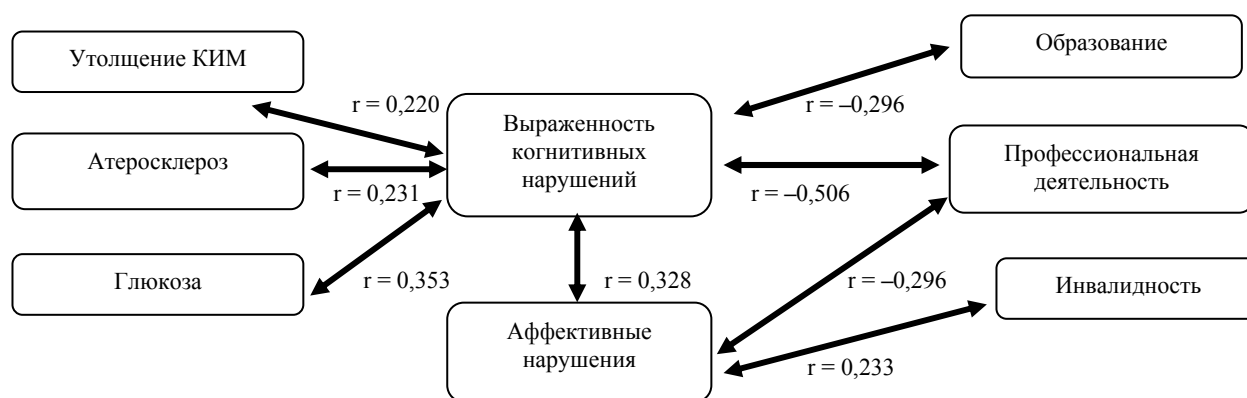


Рис. 2.1. Влияние факторов риска на развитие когнитивных и аффективных нарушений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (стрелки – значимые корреляционные связи).

Выявлено значимое влияние как сосудистых, так и социальных факторов риска развития когнитивных нарушений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Среди сосудистых факторов на снижение когнитивных функций влияют утолщение комплекса интима–медиа, наличие атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях и нарушения обмена глюкозы. Социальными факторами риска являются уровень образования, эмоционально-волевые нарушения и отсутствие трудовой деятельности. Наиболее значимая связь снижения когнитивных функций выявлена с отсутствием профессиональной деятельности ($r = -0,506$).

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 соединительнотканых 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. Появление метода дуплексного сканирования значительно расширило возможности диагностики атеросклероза и позволило 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 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. Согласно Рекомендации Европейского общества гипертонии (ESH), Европейского общества кардиологов (ESC) 2007 г. по артериальной гипертонии и Российского общества по артериальной гипертонии, в качестве верхней границы нормы рассматривают толщину КИМ общей сонной артерии 0,9 мм. Критерием наличия бляшки считают утолщение КИМ 1,5 мм и более, обнаружение локального выпячивания стенки сосуда в просвет не менее чем на 50% и/или на 0,5 мм по сравнению с толщиной КИМ на соседних участках (Touboul P.J. et al., 2012).

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, имеются 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 с ЦВЗ проводили по данным дуплексного сканирования БЦА. Распространенность атеросклеротического поражения среди ликвидаторов, перенесших ОНМК в анамнезе, была достоверно выше, чем в группе пациентов с ДЭ (табл. 2.10). 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).

Таблица 2.10

Характеристика атеросклеротического поражения сонных артерий по данным дуплексного сканирования БЦА у ликвидаторов с хроническим и острым нарушением мозгового кровообращения

Характеристика атеросклероза	Ликвидаторы с ДЭ, n=98	Ликвидаторы с ОНМК в анамнезе, n=34
Возраст, лет (M±SD)	60±8,8	63±6,1
Толщина КИМ, мм	1,14±0,22	1,22±0,19*
Утолщение КИМ более 0,9 мм	66 (67%)	24 (70%)
Наличие бляшек ВСА со стенозированием до 70% по диаметру	35 (36%)	15 (44%)*
Наличие бляшек ВСА со стенозированием более 70% по диаметру	0 (0%)	4 (12%)*

*Достоверность различий между группами на уровне $p < 0,05$.

Сопоставление результатов обследования ликвидаторов в период 2007–2010 гг. и 2014 г. показало достоверное увеличение распространенности атеросклероза, что связано с возрастом (табл. 2.11).

Таблица 2.11

Характеристика атеросклеротического поражения сонных артерий по данным дуплексного сканирования БЦА у ликвидаторов с ДЭ, обследованных в разные периоды

Характеристика атеросклероза	Ликвидаторы с ДЭ, обследованные в 2007–2010 гг., n=98	Ликвидаторы с ДЭ, обследованные в 2014 г., n=58
Возраст, лет (M±SD)	60±8,8	67±9,6
Толщина КИМ, мм	1,14±0,22	1,12±0,26
Утолщение КИМ более 0,9 мм	66 (67%)	37 (64%)
Наличие бляшек ВСА со стенозированием до 70% по диаметру	35 (36%)	35 (60%)
Наличие бляшек ВСА со стенозированием более 70% по диаметру	0 (0%)	1 (2%)

Для оценки возможного влияния радиации на развитие АСБ были выделены 2 подгруппы ЛПА на ЧАЭС, отличающиеся по полученной дозе «радиации». Результаты ультразвукового исследования в подгруппах участников ЛПА на ЧАЭС представлены в табл.2.12. Выделенные группы были сопоставимы по возрасту. Никаких различий по показателям церебральной гемодинамики, толщине КИМ и распространенности атеросклероза между выделенными подгруппами выявлено не было. Проведение корреляционного анализа подтвердило отсутствие связи между дозой полученной «радиации» и выраженностью атеросклеротического поражения.

Таблица 2.12

Сравнение результатов УЗ-исследования церебрального кровотока у участников ЛПА на ЧАЭС (M ± sd)

Показатель	1-я подгруппа (до 10 сЗв)	2-я подгруппа (более 10 сЗв)
Возраст, лет	57,8 ± 7,62	55,2 ± 7,12
Толщина КИМ в сонных артериях, мм	1,05 ± 0,21	1,06 ± 0,21
ЛСК СМА, см/с	56,1 ± 10,2	56,03 ± 9,26
PI СМА	0,79 ± 0,10	0,79 ± 0,13
Kp+	1,34 ± 0,10	1,32 ± 0,10
Kp-	0,31 ± 0,06	0,29 ± 0,07
Распространенность атеросклеротических бляшек, %	37	36

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; Визило 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). По результатам недавно закончившегося популяционного исследования PESA (Fernández-Friera L. et al., 2015), включившего 4184 участника среднего возраста (40–54 года) без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, распространенность субклинического АС сонных артерий составила 36% у мужчин и 24% у женщин. Таким образом, наличие атеросклероза сонных артерий является значимым фактором развития дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов, но распространенность его не выше, чем в популяции, и не связана с полученной дозой радиации.

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, хронический 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., 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. Апо-В относится к группе многофункциональных белков, обеспечивающих формирование липидно-белковых взаимодействий. Увеличение содержания этого белка и снижение отношения апо-А/апо-В 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. Имеются убедительные данные о связи дислипидемии и метаболического синдрома с постоянным стрессом на работе (Janczura M. et al., 2015).

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, тромбоксанов, 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. Общеизвестным 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. Вяло текущий 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., McBride P., 1998; Hoffman M., 2001). Кроме того, гомоцистеин дает нейротоксический эффект (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. 2.13.

Показатели метаболизма, свободнорадикального окисления и сосудистых факторов риска у ликвидаторов с наличием и отсутствием признаков атеросклероза

Параметры метаболизма	Пределы референтных величин,	Процент лиц с нарушением	Степень атеросклероза		
			0	I	II
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
Апо-А/Апо-В	> 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

* Достоверность различия с группой степень атеросклероза 0 для $p < 0,05$.

Степень атеросклероза в баллах (0 – отсутствие признаков атеросклероза, I – наличие утолщения КИМ более 0,9 мм без формирования бляшек, II – наличие атеросклеротических бляшек).

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 более низкий коэффициент Апо-А/Апо-В, более высокие показатели ТБК продуктов в сыворотке и hsCRP у ликвидаторов с атеросклерозом.

Проведение корреляционного анализа (табл. 2.14) 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 гипергликемии 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.

Таблица 2.14

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, лет	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	0,13	0,19*	0,09	0,22*	0,12	0,20*
холестерин	0,08	0,06	0,10	0,06	-0,07	-0,18
ЛПНП	0,06	0,04	0,15	0,11	-0,18	-0,15
ЛПВП	-0,04	-0,06	-0,09	-0,21*	0,13	0,02
КА	0,06	0,09	0,14	0,19	-0,12	-0,15
Показатели свободно-радикального окисления						
ТБК в сыворотке, СП	0,33*	0,13	0,26*	0,15		
ТБК в сыв ст	0,08	0,04	0,25*	0,13		
ТБК в мононуклеарах	0,00	0,12	0,12	0,31**		
Факторы сосудистого риска						
hsCRP	0,04	0,12	0,15	0,21*	0,03	0,10

*Достоверность различий на уровне $p < 0,05$.

**Достоверность различий на уровне $p < 0,01$.

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 пенетрирующими 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 пенетрирующих 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 гемодинамически 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% CO_2 , произвольная задержка дыхания, внутривенное введение 1 г ацетазоламида) и гипокapнически-гипероксические (гипервентиляция, ингаляция кислорода) нагрузки;

2) 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 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 (Кр+), выбирая оптимальный тип нагрузки.

Гипокапнические тесты (гипервентиляция, вдыхание кислорода) приводят к противоположным изменениям: снижению 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 (Кр-).

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 Кр+ менее 1,31 у 51% , снижение Кр- 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. 2.15. Достоверные различия между группами были получены только по показателям цереброваскулярной реактивности.

Таблица 2.15

Показатели церебральной гемодинамики у ликвидаторов с ДЭ и контрольной группы

Показатель	Группа	
	Ликвидаторы, n=60	Контроль, n=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

*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 hsCRP ($r = -0,23$). Значимых корреляций Кр+ с другими лабораторными показателями, курением и злоупотреблением 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 hsCRP, а более 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 поражении и крупных, и мелких артерий.

Обязательным критерием диагностики ДЭ является наличие морфологических изменений структуры мозга. В 60–70-х годах о морфологических изменениях судили лишь по данным аутопсии. С внедрением в клинику методов визуализации мозга – компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии 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 пенетрирующими ветвями крупных мозговых сосудов. Изменения плотности мозгового вещества вокруг желудочков обусловлены разряжением белого вещества. V.C. Nachinsky и соавт. (1987) предложили назвать этот феномен лейкоареозом. Установлена выраженная корреляционная связь между наличием лейкоареоза, 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 кортико-фугальных 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.

После широкого внедрения в клиническую практику МРТ была выявлена высокая распространенность поражения белого вещества головного мозга в виде гиперинтенсивных на T1RM и T2 ВИ очагов глиоза, в субкортикальных, перивентрикулярных и глубинных отделах полушарий и микрокровоизлияний у лиц, не имеющих неврологической

симптоматики и без транзиторной ишемической атаки или инсульта в анамнезе. Подобные изменения часто называют «молчащими» или «немыми» инфарктами, так как они не имеют клинически явных симптомов, в то же время значительно увеличивают риск инсульта и деменции в последующем. Доказанными факторами риска развития немых инфарктов являются возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз.

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 лейкоареоза;
- 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 117 пациентам. В этой группе вероятность обнаружения мелких очагов составила 90%, наличие лейкоареоза – 42%. 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. 2.16).

Таблица 2.16

Взаимосвязь между морфометрическими показателями, когнитивными нарушениями и показателями церебральной гемодинамики у ликвидаторов с цереброваскулярными заболеваниями

Параметры	Морфометрические показатели			
	Очаги в белом веществе	Лейкоареоз	ИПР	III желудочек
Степень ДЭ	0,46**	0,16	0,16	0,21
Выраженность когнитивных нарушений по результатам тестирования				
MMSE	-0,25*	0,01	-0,23	-0,20
FAB	-0,21	0,14	-0,12	-0,09
Тест рисования часов	-0,14	0,01	0,07	-0,17
Показатели церебральной гемодинамики				
Кр+	-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*

*Достоверность различий на уровне $p < 0,05$;

**Достоверность различий на уровне $p < 0,01$.

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.

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, подтвердили высокую распространенность сосудистой патологии среди ликвидаторов и позволили выделить основные факторы, оказавшие существенное влияние на ее развитие.

Возраст ликвидаторов коррелировал с выраженностью атеросклероза, цереброваскулярной реактивностью и степенью дисциркуляторной энцефалопатии. В то же время когнитивные нарушения, которые были одним из основных клинических проявлений энцефалопатии, не имели значимой корреляции с возрастом. Основными факторами риска развития когнитивного снижения оказались утолщение комплекса интима–медиа, наличие атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях, нарушения обмена глюкозы, уровень образования, эмоционально-волевые нарушения и отсутствие трудовой деятельности.

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 оказывали существенное влияние на развитие ДЭ и когнитивное снижение у ЛПА на ЧАЭС, но распространенность АС была не выше, чем в популяции. В патогенезе атеросклероза у ликвидаторов, наряду с дислипидемией, существенную роль играли активация СРО и неспецифическое воспаление сосудистой стенки, маркером которого было повышение hsCRP.

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, и микроочаговое поражение подкоркового белого вещества, выявляемое по данным МРТ. 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 $Kp+$ ($r = -0,24$).

Гипергликемия была значимым фактором поражения крупных и мелких артерий, развития дисциркуляторной энцефалопатии и когнитивного снижения у ликвидаторов независимо 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. Выявленные лабораторные и инструментальные изменения, особенности клинической картины заболевания позволяют обосновать

необходимость постоянного медикаментозного лечения, включающего гипотензивную терапию, постоянный прием антиагрегантов или антикоагулянтов, коррекцию нарушений липидного обмена, прием антиоксидантов, нейрометаболических препаратов, антидепрессантов.

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., Гафуров Б.Г., Бусаков Б.С. Цереброваскулярные расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // 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 пикамилаона // 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.
- Визилю Т.Л., Шмидт В.П., Михайлов В.П. и др. Клинико-функциональные особенности разных стадий атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии // Неврологическ. журн. – 2001. – № 1. – С. 17–20.
- Гавришева И.А., Гаришева Н.А. Атеросклероз (учебное пособие). Российская Военно-медицинская академия. – СПб.: ТОО НПЦ «Техноторг», 1999. – 28 с.
- Губачев Ю.М., Макиенко В.В. Заболевания сердечно-сосудистой системы. – СПб.: Библиотека семейного врача, кн. 3, ч. 2. – 2000. – 67 с.
- Гуськова А.К. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Основные итоги и нерешенные проблемы // Мед. радиол. 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. высш. нервн. деят. – 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. мед. – 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. – Ростов 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., Лелюк С.Э. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий // Этюды современной ультразвуковой диагностики. – Киев : Укрмед, 2001. – Вып. 2. – 180 с.
- Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология / 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Реальное время, 2003. – 336 с.
- Максудов Г.А. Сосудистые заболевания нервной системы / Под ред. Е.В. Шмидта. – М., 1975. – С. 501–512.
- Мартынов 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., Поценко 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., Ржеуская 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.
- Eliasziw M., Inzitary D., Gates P. The cases and risk of stroke in subjects with an asymptomatic internal carotid artery // Cerebrovasc. Dis. – 2000. – Vol. 10, suppl. 2. – P. 59.
- Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A. et al. The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study // Circulation – 2015. – Vol. 131. – P. 2104–2113
- Janczura M, Bochenek G, Nowobilski R, et al. Correction: the Relationship of Metabolic Syndrome with Stress, Coronary Heart Disease and Pulmonary Function - An Occupational Cohort-Based Study. PLoS One. 2015 Sep 24;10(9):e0139408
- Touboul P.J. [et al.]. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011) // Cerebrovasc. Dis. – 2012. – Vol. 34, N 4. – P. 290–296.
- Weiss M.I., Turitto V.T. Blood. – 1979. – Vol. 53, N 2. – P. 244–250.

2.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ СОСУДОВ И СЕРДЦА: ПАТОГЕНЕЗ, ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

2.2.1. Сердечно-сосудистый континуум: от метаболического синдрома к диабету, атеросклерозу и кальцинозу

Большая часть (около 55%) всех случаев смерти в России связаны 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.

Зарегистрированный к началу нынешнего века уровень распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы среди ЛПА на ЧАЭС в целом в 4 раза превышал показатели контрольной группы той же возрастной категории (Министерство здравоохранения и медицинской промышленности РФ, 1999). За 1987–2003 г. зарегистрированная заболеваемость выросла более чем в 3 раза, что лишь отчасти связано и с постарением данного контингента людей. В настоящее время в среднем на одного ЛПА приходится 2,3 случая зарегистрированных заболеваний системы кровообращения. Доминируют по распространенности гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь.

В чем причина столь значительного увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости у ЛПА? Углубленный анализ проблемы заболеваемости этих людей, проведенный во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС России, показал, что 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. Вместе с тем, было установлено, что полученная ЛПА доза внешнего облучения оказала умеренное негативное воздействие, вызвав прирост сердечно-сосудистой заболеваемости. Это подтверждают и данные, полученные при изучении (на протяжении 1950–2003 г.) когорты людей, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки (в общей сложности более 86,5 тыс. человек) и получивших облучение в дозе до 3 Гр (86% – менее 0,2 Гр). При этом был доказан дозозависимый прирост (за счет облучения в этом диапазоне облучения, с учетом прочих факторов риска) вероятности развития инсульта и инфаркта и смертей от него, количество которых составило $\frac{1}{3}$ от числа вызванных радиацией смертельных опухолей. Вероятность смерти от инсульта возрастала на 9%/Гр, от заболевания сердца – на 14% (Shimizu Y., 2010).

Медицинские последствия для людей, пострадавших от Чернобыльской катастрофы, в том числе и в связи с участием в аварийно-спасательных работах, невозможно рассматривать вне общих медико-биологических закономерностей развития болезней и смерти. Надежной научной платформой для такого анализа может служить современная концепция сердечно-сосудистого континуума.

Латинское слово *continuum* переводится на русский язык как непрерывная связь, последовательность развития событий. Еще несколько десятилетий назад столь типичные и частые заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз,

представлялись на страницах учебников внутренних болезней, в формулировках диагнозов и, наконец, при выборе способов профилактики и лечения как независимые или сопутствующие друг другу. Впрочем, уже к середине прошлого века некоторыми выдающимися клиницистами (в нашей стране, прежде всего, Г.Ф.Лангом и его учеником А.Л.Мясниковым) были замечены взаимосвязь названных состояний и некоторые закономерности их прогрессии. В то время эта взаимосвязь угадывалась, главным образом, при осмыслении клинического опыта.

Потребовались десятилетия и значительные усилия множества исследователей, работающих в области главным образом клинической эпидемиологии и кардиологии, чтобы к 1991 г. их выдающиеся представители (Braunwald E., Dzau V.J. и соавт.) смогли сформулировать и обосновать научную концепцию, названную ими «кардиоваскулярный континуум» (рис. 2.2). Эта концепция сегодня знакома большинству врачей и воспринимается ими как классическая в силу ее стройности и прочности. Отправным пунктом в континууме являются факторы риска, связанные или не связанные между собой. Часть из них присутствуют от рождения (генетическая предрасположенность к заболеванию) или начинают свое пагубное воздействие довольно рано (семейные привычки к перееданию или курение с юности). По прошествии многих лет формируются первые явные клинические проявления атеросклеротического сужения сосудов (например стенокардия). Внезапная вспышка атеросклероза (возникновение и разрыв бляшки в коронарной артерии, осложненный тромбозом) или гемодинамическое повреждение интимы (например при внезапном перепаде артериального давления) приводят к возникновению острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда. Возникает опасность смерти, других осложнений (наиболее типичен выход из строя значительного участка миокарда, митрального клапана, возникновение нарушений ритма). Позже возникает анатомо-функциональная перестройка сердца (ремоделирование) – его расширение, относительная клапанная несостоятельность, аритмии, постепенно прогрессирует хроническая сердечная недостаточность, которая неизбежно приводит к смерти.



Рис. 2.2. Кардиоваскулярный континуум (Braunwald E. и соавт. 1992).

В основе частой встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы лежит широкая распространенность факторов риска их развития, их частое сосуществование, социальная и возрастная обусловленность. Большая часть факторов риска в совокупности составляют так называемый сердечно-сосудистый метаболический синдром. 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 в 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 зачастую, 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). В последующем были предложены альтернативные версии (табл. 2.17).

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 критерия:

- Артериальная гипертензия (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 ч после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л).

Таблица 2.17

Диагностические критерии метаболического синдрома

ВОЗ (1998 г.)	НСЕР/АТР III (2001 г.)	АСЕ (2003 г.)	IDF (2005 г.)	АНА/NHLBI (2005 г.)
СД/гипергликемия натощак или НТГ, или ИР (при гиперинсулинемическом тесте) + 2 или более из следующих факторов: <i>абдоминальное ожирение:</i> ИМТ > 30 и/или индекс талия/бедра < 0,9 (М) < 0,85 (Ж) <i>дислипидемия:</i> ТГ \geq 1,7 ммоль/л и/или ХС-ЛПВП < 0,9 ммоль/л (М); < 1,0 ммоль/л (Ж) <i>артериальная гипертензия:</i> АД > 140/90 мм рт. ст.; МАУ: экскреция микроальбумина > 20 мкг/мин альбумин/креатинин \geq 30 мг/г	3 или более фактора: <i>Абдоминальное ожирение:</i> ОТ > 102 см (М) > 88 см (Ж); ТГ \geq 1,7 ммоль/л; ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л (М) и < 1,3 ммоль/л (Ж) <i>Артериальная гипертензия:</i> АД \geq 135/85 мм рт. ст. или ее лечение <i>Глюкоза в плазме натощак:</i> \geq 6,1 ммоль/л	Наличие 2-х основных + 1 дополнительного критерия <u>Основные критерии:</u> <i>ИР или абдоминальное ожирение:</i> ОТ > 102 см (М), > 88 см (Ж) <i>ХС-ЛПВП</i> < 1,0 ммоль/л (М), < 1,3 ммоль/л (Ж) <i>ТГ</i> > 1,7 ммоль/л <i>Артериальная гипертензия:</i> АД > 130/85 мм рт. ст. <i>Нарушение толерантности к глюкозе</i> <i>Гиперурикемия</i> <u>Дополнительные критерии:</u> Гиперкоагуляция, поликистоз яичников, дисфункция эндотелия, МАУ, ИБС	Абдоминальное ожирение (европеиды): ОТ \geq 94 см (М) и \geq 80 см (Ж) + 2 или более из следующих факторов (или лечение по поводу них): ТГ \geq 1,7 ммоль/л ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л (М) и < 1,3 ммоль/л (Ж) <i>Артериальная гипертензия:</i> АД \geq 135/85 мм рт. ст. <i>Глюкоза в плазме натощак:</i> \geq 5,6 ммоль/л или диагностированный СД 2-го типа, ТТГ при этом желателен, но не обязателен	3 фактора или более (или лечение по поводу них) <i>Абдоминальное ожирение</i> (европеиды): ОТ \geq 120 см (М) и \geq 88 см (Ж) ТГ \geq 1,7 ммоль/л; ХС-ЛПВП < 0,9 ммоль/л (М) и < 1,1 ммоль/л (Ж); <i>Артериальная гипертензия:</i> АД \geq 135/85 мм рт. ст. <i>Глюкоза в плазме натощак</i> \geq 5,6 ммоль/л

Примечание. АСЕ – Американский колледж эндокринологии; АНА/NHLBI – Американская ассоциация сердца/Национальный институт сердца, легких и крови; IDF – Международная федерация диабета; НСЕР/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; ОТ – окружность талии; СД – сахарный диабет; ТГ – триглицериды; ТТГ – тест толерантности к глюкозе; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

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 гипертензия (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 гипертензия при этом синдроме обычно

является следствием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии и носит вторичный характер, т. е. является симптоматической. Исключением являются случаи, когда гипертензивная 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 «яблоко»). 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)*:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела(кг)} / [\text{рост(м)}]^2 \text{ (табл. 2.18).}$$

Таблица 2.18

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.)

Типы массы тела		ИМТ (кг/м ²)	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, степень	I	30,0–34,9	Высокий
	II	35,0–39,9	Очень высокий
	III	≥ 40	Чрезвычайно высокий

У ликвидаторов с метаболическим синдромом, обследованных во ВЦЭРМ в 2007–2009 гг., среднее значение индекса массы тела составило (30,0±4,6) кг (n=71), превышение нормальных показателей индекса массы тела наблюдалось у 91,1% ликвидаторов. Избыточная масса тела (ИМТ=25–29,9 кг/м²) выявлена у 35,6% ликвидаторов, а ожирение (ИМТ≥30,0 кг/м²) диагностировано у 55,6% ликвидаторов, причем ожирение I степени – у 40,0% (ИМТ=30–34,9 кг/м²), ожирение II степени – у 8,9% (ИМТ=35–39,9 кг/м²), ожирение III степени (ИМТ>40,0 кг/м²) – у 6,7%.

При метаболическом синдроме наибольшее значение имеет абдоминальный (центральный, висцеральный) тип ожирения, подтвердить наличие которого поможет *измерение окружности талии*, которое 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. 2.19).

Критерии диагностики сахарного диабета и других видов гипергликемии (ВОЗ, 2006/2011 г.)

Концентрация глюкозы (ммоль/л)			
Условия определения	Цельная кровь		Плазма
	венозная	капиллярная	венозная
Норма			
Натощак	3,3–5,5	3,3–5,5	4,0–6,1
Через 2 ч после ГТТ	< 6,7	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет			
Натощак	≥ 6,1	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 ч после ГТТ или через 2 ч после приема пищи (постпрандиальная 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
Нарушенная толерантность к глюкозе			
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 6,1	< 7,0
Через 2 ч после ГТТ	6,7–10,0	7,8–11,1	7,8–11,1
Нарушенная гликемия натощак			
Натощак	≥ 5,6 < 6,1	≥ 5,6 < 6,1	≥ 6,1 < 7,0
Через 2 ч (если определяется)	< 6,7	< 7,8	< 7,8

Примечание. ГТТ – глюкозотолерантный тест.

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 непрямые методы.

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 супрессивный 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 (M-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 НОМА IR (НОмеostatic Model Assessment Insulin Resistance):

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

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:

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

В норме – составляет более 0,33.

Количественный индекс инсулиночувствительности QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index):

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

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

Индекс FGIR специфичен для определения инсулиночувствительности.

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

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 заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с метаболическим синдромом

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 Американского колледжа 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 в 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 ± 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 ± 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, гипертензии, 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 в 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 гипертензии 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 ± 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 $(11,5 \pm 9,8)$ мг/мл ($n=58$), что соответствует нормальным показателям (12–30 мг/л у женщин и 8–30 мг/л у мужчин в плазме крови). Гипоадипонектинемия встречалась нечасто – в 12% случаев.

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

Для диагностики неалкогольного стеатоза/стеатогепатита печени необходимы определение 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 гиперкортизолизмом, 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 – адренкортикотропный гормон, кортизол, альдостерон, катехоламины, тиреотропный гормон), концентрации которых при наличии эндокринной патологии превышают норму в десятки раз и более.

Полученные во 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 из этих пациентов 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. 2.20).

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.

Таблица 2.20

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: <i>при высоком риске</i> – <2,6 ммоль/л (без гиполипидемической терапии); <1,8 ммоль/л (на фоне гиполипидемической терапии); <i>при умеренно высоком риске</i> – <3,4 ммоль/л (без гиполипидемической терапии), <2,6 ммоль/л (на фоне гиполипидемической терапии); <i>при 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 гиполипидемических 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

* Изменение образа жизни включает: снижение массы тела, регулярные физические упражнения, антиатерогенную диету.

Примечание.

Высокий риск – это наличие установленного диагноза атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сахарного диабета или риск развития ИБС в течение 10 лет $\geq 20\%$;

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 %.

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 изменения образа жизни, 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 мин 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 метаболическим эффектам. 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:

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

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

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

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

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 массы тела на 7–10% от исходной, однако не более чем на 2–4 кг в месяц.

Питание должно быть частым, небольшими порциями (обычно 3 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 $\frac{1}{3}$ – на жиры животного происхождения, $\frac{2}{3}$ – 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.

Таблица 2.21

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 массы тела	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 продук-тами 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
	Ограничить употребление алкоголя	Максимум 2 порции алкоголя* в день для мужчин и 1 порция алкоголя* в день для женщин
Низкие концентрации холестерина ЛПВП	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
	Прекращение 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
Повышенные концентрации глюкозы в плазме крови натощак	Снижение массы тела	Уменьшение размера порции со снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
	Снизить общее количество употребляемых углеводов; заменить углеводы мононенасыщенными жирами	Заменить мучные продукты на цельнозерновые (овсяные хлопья, бурый рис, кукуруза и цельная пшеница) и мононенасыщенные жиры (орехи, авокадо, рапсовое и оливковое масло)
	Увеличить употребление пищевых волокон (более 30 г в день)	Добавить бобовые и фрукты, богатые растворимыми волокнами.

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

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. 2.21.

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 переизбытке углеводов – неэффективен. Принимают внутрь по 120 мг 3 раза в сутки.

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 с сахарным диабетом 2-го типа с ожирением снижается средний 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 и склонность к депрессии. 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 (типа CB₁). На фоне лечения римонабантом снижается аппетит, уменьшаются ожирение и окружность талии, снижаются 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 α -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 натошак мочевой кислоты [до лечения – (414,5±85,2) мкмоль/л, после лечения – (388,6±80,3) мкмоль/л, p<0,01], фруктозы [до лечения – (1,01±1,27) ммоль/л, после лечения – (0,25±0,47) ммоль/л, p<0,05], а также постпрандиальных концентраций в плазме крови глюкозы [до лечения – (8,2±3,9) ммоль/л, после лечения – (8,05±3,76) ммоль/л, p<0,001] и инсулина [до лечения – (61,3±42,9) мМЕ/л, после лечения – (45,4±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±90,3) мкмоль/л, после лечения – (380,1±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 являются контроль постпрандиальной гликемии и достижение компенсации углеводного обмена «любой ценой», что будет 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 оказывают выраженное гиполипидемическое действие. 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.

Эзетимб (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 свойствами (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 гипотиазида не должна превышать 25 мг/сут, а желательно – 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. Рекомендованная доза – 1,25–2,5 мг/сут (непродолжительная форма) или 1,5 мг/сут (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 *β -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 β -адреноблокаторам, таким как бисопролол, бетаксоллол, метопролола сукцинат, небиволол и карведилол, эффективность и безопасность применения которых у пациентов с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа доказана. Последние два препарата, помимо высокой β_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 β_1 -адренорецепторов, блокирует также и β_2 - и α -адренорецепторы. Такая комбинация эффектов благоприятна в отношении обменных нарушений, свойственных метаболическому синдрому. Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом необходимо применять высокоселективные β -адреноблокаторы (бетаксоллол, 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 свойством, цито- и органопротективным действием в отношении эндотелия, почек, сердца, мозга, метаболически нейтральны или даже благоприятны; оказывают благоприятное воздействие на 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±64,3) мкмоль/л, после лечения – (397,6±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 у 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, больные его хорошо переносят, не оказывает неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен и обладает органопротективным свойством. 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 категорий 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 I₁-имидазолиновых рецепторов*. Они умеренно эффективны в гипотензивном отношении, их неплохо переносят, 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 свойством. 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

Комбинированная антигипертензивная терапия используется при неэффективности монотерапии артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом, особенно при наличии артериальной гипертензии II–III-й степени, а также сахарного диабета 2-го типа. Наиболее рациональным для использования у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2-го 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 умеренно 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/сут. При наличии противопоказаний к аспирину у больных с высоким и очень высоким риском возможно применение клопидогреля.

Заболеваемость 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.

Проблема сердечно-сосудистого кальциноза

Процесс кальцификации, т.е. отложение 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.

По данным ВОЗ, к 2020 г. число людей в мире старше 65 лет составит 690 млн 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 между атеросклерозом аорты и коронарных артерий, кальцинозом артерий и клапанов сердца и остеопорозом. Анализ частоты ампутации 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 электронно-лучевой 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 повреждение органов-мишеней связаны в большей степени со снижением эластичности артерий, чем с окклюзионными повреждениями (Lehto S. et al., 1996; Iribarren C. et al., 2000; Leoncini G. et al., 2006).

По данным ВЦЭРМ (2008–2009), 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 (Jeziorska M. et al., 1998; Raggi P. et al., 2000;).

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 гидроксиапатита 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 медиа (ГМК) в остеобласты. К ним относятся такие факторы, как костные морфогенетические протеины (ВМР) – ВМР2, ВМР4. Белки ВМР2 и ВМР4 вовлечены в процесс минерализации и локальную индукцию воспаления, а ВМР7, 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 медиа могут проявлять остеобластический фенотип при воздействии костного морфогенетического протеина ВМР2 (синтезируемого эндотелиальными клетками, подвергнутыми воздействию гипоксии, окислительного стресса, турбулентного кровотока, высокого давления и воспаления) и ВМР4 (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 маркёров кальцификации является активность щелочной фосфатазы (Whyte M.P., 1994). Костная щелочная фосфатаза (ЩФ) является функциональным фенотипическим маркёром остеобластов и часто используется в качестве молекулярного маркёра 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 ВМР2 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 неоангиогенез.

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 K-зависимого γ -карбоксилирования MGP. Риск повышенной кальцификации определяется не количеством MGP, а его недостаточной функциональной активностью из-за нарушения γ -карбоксилирования. Таким образом, MGP, витамин K-зависимый белок, является мощным ингибитором артериальной кальцификации *in vivo*. Низкий уровень циркулирующего MGP и нарушенное γ -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, позволяет 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 в плазме 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- α 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);

- **фетуина**, который в противоположность OPN, OPG и MGP, функционирующих в пределах сосудистой стенки, также известен как α_2 -гликопротеин Хереманс–Шмида (α_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 α -актина. В этом процессе принимают участие белки p21, 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 Т-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, подобном 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 заканчивающийся тканевым некрозом. Этот вариант встречается, в частности, при широко распространенном подкожном кальцинозе мягких тканей, который развивается при превышении физиологического порога растворимости фосфата кальция ($60 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$) 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 массе тела, 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 кальциноза

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 – позволяют выявить области выраженного кальциноза, а рентгеноскопия также может быть использована для выявления фокусов умеренного и обширного кальциноза. При помощи 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; Escobar 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 в клиники начали активно поступать аппараты для *мультиспиральной 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), пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) грудной клетки с оценкой кальциноза в программе «CALCIUM SCORING» с определением кальциевого индекса по Agatston 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 оценивали как высокий и крайне высокий соответственно. Среди ликвидаторов, прошедших обследование в 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 окажутся наиболее эффективными 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, корригирующих 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 выявлены ряд плеотропных эффектов, с помощью которых возможно влиять на процесс кальцификации. К таким эффектам 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 предложить 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, в этот процесс включены и воспалительные клетки, локализующиеся 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

- Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (3-й пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профил. – 2008. – Т. 7, № 6 (приложение 2). – 31 с.*
- 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.*
- 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.*
- 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.*
- 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.*
- 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.
- 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.
- 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.
- Escolar 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.
- Gaby A.R.* Adverse Effects of Dietary Fructose // *Alternative Medicine Review.* – 2005. – Vol. 10, N 4. – P. 294–306.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöström 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.
- 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.

2.2.2. Болезни регуляции артериального давления: гипертоническая болезнь, гипотензивные состояния

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 75 и 60% соответственно. 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 обструктивным 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 свойством. Наиболее актуальны гормонально-активные поражения надпочечников: гипертензия может быть вызвана феохромоцитомой (опухолью хромоаффинной ткани мозгового вещества надпочечника), альдостеромой (альдостерон-продуцирующей опухолью коры надпочечников), а также кортикостеромой (опухолью коры надпочечника, секретирующей 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, определяющие уровень артериального давления (табл. 2.22).

Таблица 2.22

Заболевания, вызывающие «гемодинамические» гипертензии и их патогенетические механизмы

Причинные заболевания	Ведущие патогенетические механизмы
Атеросклероз, гипоплазия аорты, коарктация аорты, аортит	Снижение эластичности аорты, 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 – адрено- и симпатомиметиками (в том числе каплями 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 искажать оценку уровня артериального давления, вызывать 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. Имеются 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 мониторинга артериального давления (Хирманов В.Н., 2000).

Огромное количество научных аргументов свидетельствуют об основополагающей роли гиперактивности симпатической нервной системы в возникновении и 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 (β - и α -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, переедание. 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 гипотензивным эффектом (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 (Mackenzie H.S. et al., 1996; Baum M., 2010;). 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 состав крови (рис. 2.3.).



Рис. 2.3. Схематическое объяснение мозаики факторов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии.

Практическое значение рассматриваемой теории для современных врачей заключается в необходимости понимать патогенез гипертонической болезни многосложно и детально распознавать совокупность факторов риска и их мишеней, воздействие на которые может приводить либо к прогрессии гипертензии, либо к её 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, неблагоприятно 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. 2.23).

Таблица 2.23

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 проявляют себя сосудистыми 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

Особую ценность для первичной профилактики осложнений представляют субклинические и ранние симптомы повреждений, например микроальбуминурия, увеличение толщины интимомедиального слоя артерий (Хирманов В.Н., 2004). 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 соответствия наиболее характерных для пациента в настоящее время показателей артериального давления (установленных врачом с помощью метода Короткова) общепринятым в настоящее время градациям (табл. 2.24). 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. 2.25). Что касается стадий гипертонической болезни, то для их выделения в нашей стране все еще используется классификация экспертов ВОЗ (1993 г.) (табл. 2.26).

Таблица 2.24

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)		
I степени	140 – 159	90 – 99
II степени	160 – 179	100 – 109
III степени	≥ 180	≥ 110

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

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 2.25

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 2.26

Характеристика стадий гипертонической болезни

Стадии	Характеристика стадии заболевания
I	Артериальная гипертензия имеется, но признаки поражения у больного органов-мишеней пока отсутствуют
II	У больного с артериальной гипертензией есть признаки поражения органов-мишеней
III	У больного с 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 гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов рекомендациях «Диагностика и лечение артериальной гипертензии (3-й пересмотр, 2008 г.).

Рекомендации по сбору анамнеза у больных с 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, эритропозтин, циклоспорины;
- эпизоды пароксизмального потоотделения, головных болей, тревоги, сердцебиений (феохромоцитомы);
- мышечная слабость, парестезии, судороги (альдостеронизм).

3. Факторы риска:

- наследственная отягощенность по артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям, дислипидемии, сахарному диабету;
- наличие в анамнезе больного 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 ≥ 25 кг/м², ожирение ≥ 30 кг/м².

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 кардиоваскулярных 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 умеренное 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 лекарствами. 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» (Chobanian A.V. et al., 2003; Mancia G. et al., 2007) или комбинация таких лекарств (табл. 2.27).

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

Классы лекарств	Состояния, при которых данный класс лекарств обладает преимуществом	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Диуретики (низкие дозы тиазидов)	Хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст больного с артериальной гипертензией, систолическая гипертензия	Подagra	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, беременность
Диуретики (петлевые)	Хроническая сердечная недостаточность, выраженная почечная недостаточность	Гипокалиемия	
Диуретики (антагонисты альдостерона)	Хроническая сердечная недостаточность. Постинфарктный период. Гиперальдостеронизм (первичный или вторичный)	Гиперкалиемия, почечная недостаточность	Почечная недостаточность, гиперкалиемия
β-адрено-блокаторы	Стенокардия, тахикардии, сердечная недостаточность, постинфарктный период, глаукома, беременность	Бронхиальная астма, атрио-вентрикулярная блокада II-III степени	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, хроническая обструктивная болезнь легких, занятия спортом и физическая активность, патология периферических артерий
Ингибиторы АПФ	Дисфункция левого желудочка или сердечная недостаточность, постинфарктный период, диабетическая нефропатия, недиабетическая нефропатия, протеинурия и микроальбуминурия, фибрилляция предсердий, метаболический синдром	Беременность, ангионевротический отек, гиперкалиемия, двусторонние стенозы почечных артерий	Выраженный кашель, аортальный стеноз
Антагонисты ангиотензина II	Сердечная недостаточность, постинфарктный период, нефропатия диабетическая, протеинурия и микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, метаболический синдром, кашель при приеме ингибиторов АПФ	Беременность, двусторонние стенозы почечных артерий, гиперкалиемия	
Блокаторы кальциевых каналов	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

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. при помощи 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 I 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 2 лекарственных компонента в малых дозах. Для достижения цели может потребоваться увеличение доз и числа препаратов.

Фиксированные лекарственные комбинации значительно упрощают лечение, их становится все больше (табл. 2.28). 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.

Таблица 2.28

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-тартрат контролируемого высвобождения 100 мг	Логимакс
Атенолол 50 мг + амлодипин 5 мг	Тенотек
<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	Кадуэт

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.

Обмороки. Острые кратковременные потери сознания (или обмороки), состояния, как правило, сопровождающиеся внезапным снижением артериального давления, среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, синкопальные синдромы встречаются значительно чаще, чем в общей популяции (Алексанин С.С., 2008).

Синкопальное состояние (обморок, синкопе) — это преходящая потеря сознания и постурального тонуса вследствие общей гипоперфузии мозга, характеризующаяся быстрым развитием, короткой продолжительностью и спонтанным окончанием.

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. 2.29). 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.

Классификация причин синкопальных состояний (ESC, 2001, 2004)

I. Рефлекторные (нейрогенные) обмороки:
<p>1) вазовагальные:</p> <ul style="list-style-type: none"> — вследствие эмоционального стресса: страх, боль, вид крови, медицинских манипуляций или инструментария; — ортостатическая нагрузка. <p>2) ситуационные:</p> <ul style="list-style-type: none"> — чиханье, 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); <p>3) раздражение каротидного синуса;</p> <p>4) невралгия тройничного или языкоглоточного нерва;</p> <p>5) атипичные (неуточненный триггер или атипичные проявления).</p>
II. Обмороки вследствие ортостатической гипотензии:
<p>1) первичная вегетативная недостаточность:</p> <ul style="list-style-type: none"> — истинная вегетативная недостаточность, множественная системная атрофия, болезнь Паркинсона с вегетативной недостаточностью, деменция Леви; <p>2) вторичная вегетативная недостаточность:</p> <ul style="list-style-type: none"> — сахарный диабет, амилоидоз, уремия, травма спинного мозга; <p>3) ортостатическая гипотензия, спровоцированная химическими веществами/лекарствами:</p> <ul style="list-style-type: none"> — алкоголь, диуретики, вазодилататоры, фенотиазиды, антидепрессанты; <p>4) дефицит объема циркулирующей крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> — кровотечение, диарея, рвота и пр.
III. Кардиогенные обмороки:
<p>1) аритмогенные (первичная причина):</p> <p>а) брадикардия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — дисфункция синусового узла, включая синдром тахи-бради; — нарушения атриовентрикулярной проводимости; — дисфункция имплантируемого водителя ритма; <p>б) тахикардия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — суправентрикулярная; — желудочковая (идиопатическая, патология функции ионных каналов, вследствие структурной кардиальной патологии); <p>в) лекарственно-индуцированные бради- и тахи-аритмии;</p> <p>2) структурная патология:</p> <p>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.;</p> <p>б) прочие: эмболии малого круга кровообращения, острое расслоение аневризмы аорты, легочная гипертензия.</p>
IV. Цереброваскулярные обмороки:
<p>1) атеросклероз позвоночных артерий в сочетании с шейным остеохондрозом (например синдром «Сикстинской капеллы»);</p> <p>2) синдромы подключично-позвоночного обкрадывания (стил-синдром);</p> <p>3) патологическая извитость брахиоцефальных сосудов;</p> <p>4) аномалии строения краниоцервикального перехода</p>

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.

Существуют три основные причины преходящего снижения СВ. Первая – это рефлекс, вызывающий брадикардию, известный как рефлекторный обморок кардиоингибиторного типа. Вторая причина – кардиоваскулярный генез, 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 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 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), 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 C. 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 неясна.

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, то больной 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) (Кароог 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 (Vrembilla-Perrot 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 специфического воздействия на функцию синусового узла и АВ-проводение. 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, существуют множество механизмов развития синкопальных состояний, в том числе комбинированных.

Прогноз. Наиболее значимым прогностическим маркером смертности у пациентов с синкопальными синдромами является наличие структурной патологии сердца или первичной электрической нестабильности миокарда (Кароог W. et al., 1983). Так, смертность на протяжении 1 года у пациентов с кардиальными синкопами составляет от 18 до 33% по сравнению с 6-процентной смертностью у пациентов с обмороками неясной этиологии или с 0–12-процентной 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±8) года], страдающих различными синкопальными синдромами, прошедшими плановое обследование и лечение в 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, связанную 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: 11 из них страдали стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса, 4 – перенесли инфаркт миокарда в различные сроки (в среднем более 5 лет назад). Одна треть обследованных больных страдали хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у 6 из них была I стадия, у 4 – 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 у 8 больных.

Пациенты обследуемой группы проживают в Санкт-Петербурге (18 человек), Великом Новгороде (3 человека) и населенных пунктах Ленинградской области (9) в отдельных квартирах и собственных домах; все оценивают условия проживания как хорошие. 16 человек имеют высшее образование, остальные – среднее и среднеспециальное 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/сут). По поводу основной патологии 17 пациентов постоянно получают β-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. 2.30) (Schwalm T., 2006).

Таблица.2.30

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 мин?		
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 нагрузки 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, 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 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 1 ч после еды?		
28. Была ли потеря сознания связана с сильными головными болями?		

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, тромбоз легочной артерии, гипертрофическую кардиомиопатию, бради- и тахикардии).

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 вертебробазиллярном 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 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, мочевиная 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. 2.31) позволили нам заподозрить аритмическую природу обморока:

Таблица 2.31

Изменения ЭКГ, позволяющие предположить аритмический обморок

<ul style="list-style-type: none"> • 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) • Атриовентрикулярная блокада II степени типа Mobitz I • Бессимптомная синусовая брадикардия (< 50 в 1 мин) или синоатриальная блокада • Синдром предвозбуждения желудочков • Синдром удлиненного QT • Блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с элевацией сегмента ST в отведениях V_1-V_3 (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
--

Комбинированное суточное мониторирование ЭКГ и АД

Для диагностики интермиттирующей бради- и тахикардии использовался аппаратно-программный носимый комплекс с цифровой записью 1- 3-суточного мониторингования ЭКГ и АД по Холтеру «Кардиотехника -04» (ЗАО «Инкарт», Россия).

Золотым стандартом для диагностики аритмического обморока являлось установление четкой взаимосвязи между симптомами и документированной аритмией (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 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. 2.32). 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 2.32

Классификация положительных ответов при тилт-тесте (Sutton R., 1992)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 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 уд/мин, 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 (т. е., 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 выполняли с помощью носимого регистратора «Кардиотехника-04-8» (ЗАО «Инкарт», Россия).

Для оценки интракраниального кровотока использовали 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, использовали линейную скорость кровотока (ЛСК) и пульсационный индекс Гослинга (ПИ).

Итак, на протяжении всего исследования непрерывно оценивали 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 (1 точка), на первых минутах ортостаза (2 точка) и на пике реакции при положительном ответе или на 20-й минуте при отрицательном ответе (3 точка) – осуществляли внутривенные заборы крови для определения следующих показателей: инсулина, BNP и NT-проBNP, 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 (кардиоингибиторный, вазодепрессорный ответ или смешанного типа соответственно) (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 клинко-инструментального обследования

Материал анализировали в соответствии с результатом тилт-теста – положительным или отрицательным. Первая группа («тилт-положительные» пациенты) – 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 второй 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 положение 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 ангиотензинпревращающего 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. Также 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 развитие 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 3 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) страдало в меньшей степени. Показатели самооценки общего психического здоровья (MH) испытуемых приближены к таковым у здоровых лиц. Средние значения шкал КЖ графически показаны на рис. 2.4.

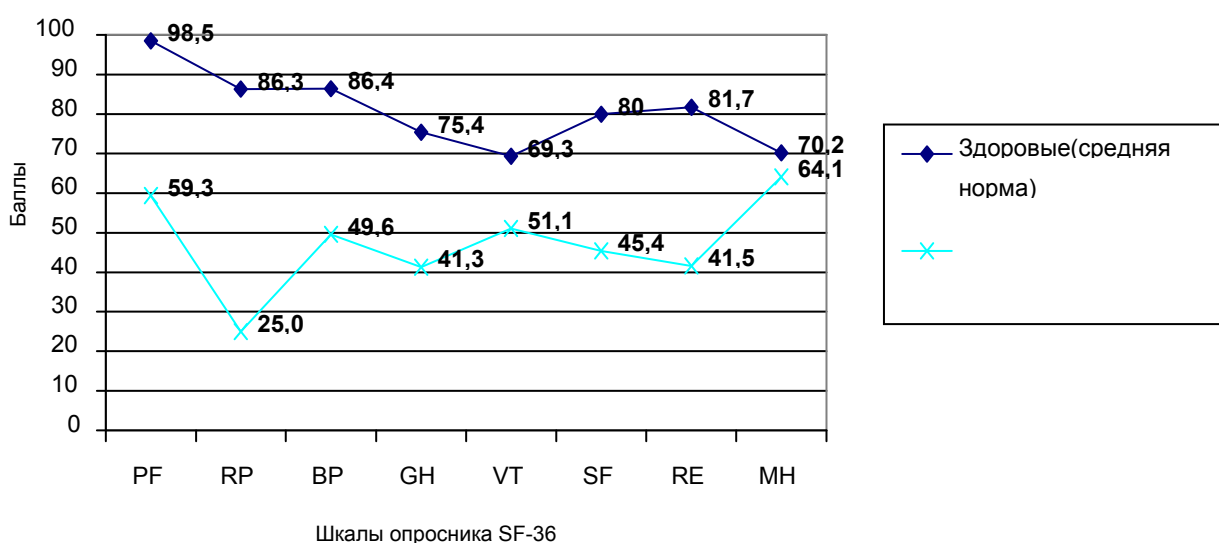


Рис. 2.4. Средние значения показателей качества жизни у пациентов с обмороками и здоровых мужчин.

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, нерезко выраженное ощущение психологического дискомфорта, беспокойства.

У 55% пациентов определяется высокий уровень личностной тревожности (тревожности как личностной особенности), 45% имеют умеренную тревожность, низкий 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 жёсткий 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%) – 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 переоценивают тяжесть и опасность имеющихся расстройств, проявляют 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 выявлены 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 ($3,18 \pm 0,18$ балла) 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 г) распределились следующим образом: у 1 был ПВ тип реакции – кардиоингибция с асистолией более 3 с, у 1 ПА тип – кардиоингибция без асистолии, четверо – вазодепрессорный тип (III тип) гемодинамических реакций.

В случае отрицательного теста (15 человек) были выявлены следующие гемодинамические феномены: у 2 пациентов наблюдалась бессимптомная ортостатическая гипотензия, у 3 больных – хронотропная недостаточность и еще у 3 – синдром постуральной ортостатической тахикардии.

Клинический случай 1

Анамнез заболевания. Пациент Л., 54 года, на протяжении 3 лет дважды терял сознание. Причин, провоцирующих обморок, выделить не удалось. Предобморочный период описывает нечетливо. Бессознательное состояние продолжается 3–4 мин, при этом отмечаются 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 неэффективны. Нарушение ритма с 1996 г. Постоянно принимает верапамил 80 мг 2 раза в день, кардиомагнил.

В 2008 г. после двух потерь сознания прошел обследование: ЭЭГ – очаг патологической активности в задневисочной-теменно-затылочной области левой гемисферы в покое и при пробе с гипервентиляцией. МРТ – не выявлено 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.

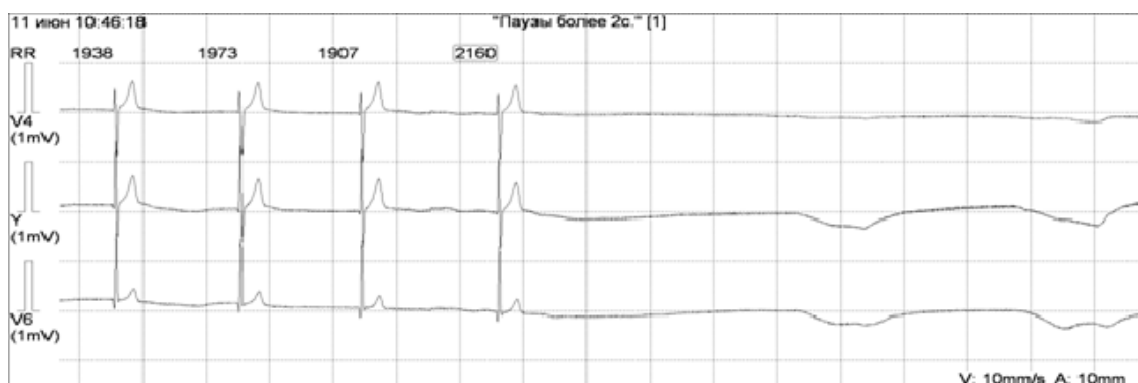
Данные обследования. Проба с активным ортостазом отрицательная. ЭКГ без патологических изменений. При холтеровском мониторировании ЭКГ зафиксирован эпизод появления групповых мономорфных желудочковых экстрасистол, пароксизм неустойчивой предсердной тахикардии с ЧСС 110 уд/мин. При проведении электроэнцефалографии обнаружены признаки снижения порога судорожной готовности.

Тилт-тест: *исходно* – нормотензия, нормосистолия, ЭКГ – без особенностей, одиночные и групповые желудочковые мономорфные экстрасистолы, самочувствие нормальное.

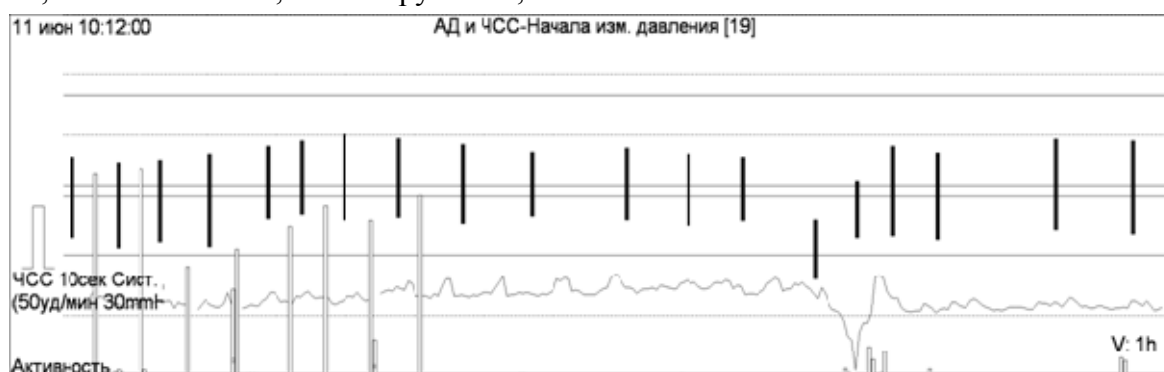


В ортостазе: в течение 20 мин пребывания в вертикальном положении самочувствие и показатели ЭКГ и АД – без изменений. На 21-й минуте – резкое ухудшение самочувствия на фоне «падения» АД и брадиаритмии (синусовая брадикардия, выскальзывающий узловый ритм с ЧСС 30 в 1 мин, переходящий в асистолию 13,669 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 мин – более 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,

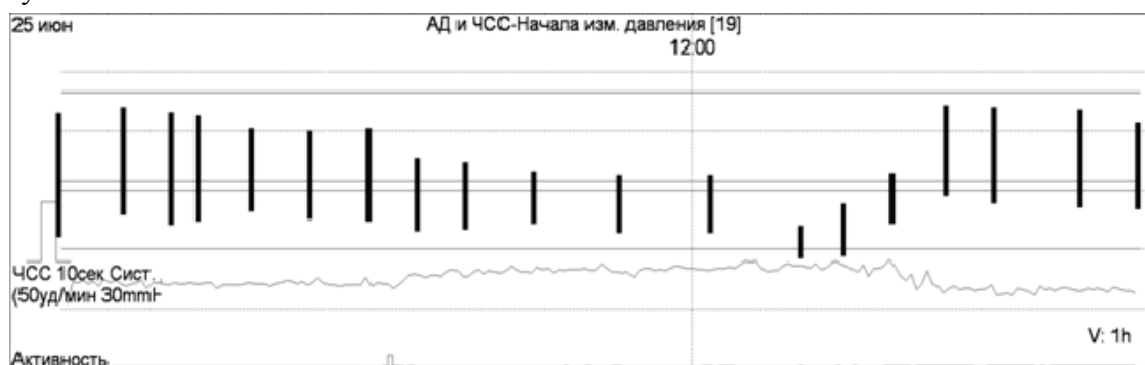
осложненного образованием бляшки справа; данных за гемодинамически значимые стенозы и окклюзии не получено. По результатам МРТ обнаружены кистозно-глиозные изменения в теменной доле левой гемисферы (исход ОНМК), признаки дисциркуляторной энцефалопатии и заместительной гидроцефалии по смешанному типу. МР-данных за стенозирующий или окклюзирующий 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 (тип 3 по R.Sutton, 1992). Одиночная желудочковая экстрасистолия. Оростатическая гипотензия. Хронотропная недостаточность.

Комментарии. В данной ситуации клиническая картина в сочетании с данными анамнеза ориентировала диагностический поиск в сторону сосудистых неврологических расстройств. Результаты тилт-теста обнаружили значимую оростатическую гипотензию. Это позволило дать больному рекомендации по немедикаментозным мерам повышения оростатической устойчивости, скорректировать вазоактивную терапию.

Клинический случай 3

Анамнез заболевания. Пациент Х., 52 года, 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 атриовентрикулярная 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 брахицефальных 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 II степени. Створки митрального клапана уплотнены. Митральная недостаточность I 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 преходящие локальные изменения (с наличием патологической медленно-волновой активности) в проекции левой височной доли; не обнаружено пароксизмальной, генерализованной безусловной эпилептиформной активности. Дуплексное сканирование брахицефальных артерий – признаки начального атеросклеротического поражения стенок артерий на всем протяжении, осложненного образованием бляшки справа; данных 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 окклюдированный 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 I степени смешанного генеза (атеросклеротическая, гипертоническая, на фоне ликвородинамических нарушений) с цефалгическим, астеноневротическим синдромом, психофизиологической инсомнией, пароксизмальными состояниями.

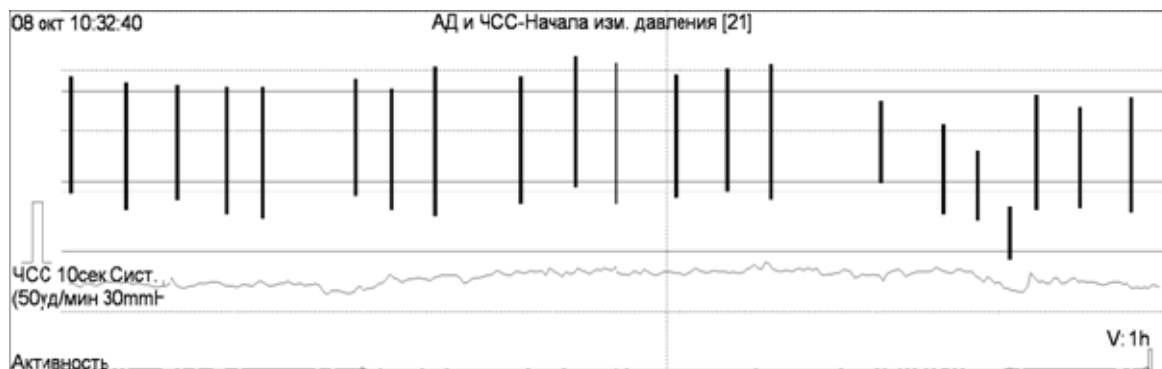
Тилт-тест: исходно – умеренная артериальная гипертензия, нормосистолия. ЭКГ – без особенностей, жалоб не предъявляет.

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, дурноту, 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 (тип 3 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 «тилт-положительных» пациентов ($138,1 \pm 4,8 / 83,9 \pm 2,8$ 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 (точка 2) 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 (точка 3) степень различия АД в двух группах увеличилась ($133,8 \pm 4,8 / 89 \pm 2,5$ 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 её 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 2-й 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 3 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 1-, 2- и 3-й точках составили 25,6, 21,6 и 13,9 соответственно. Разница в уровне инсулина во 2- и 3-й 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 отдельно у «тилт-положительных» и «тилт-отрицательных» пациентов тенденция направленности изменений оставалась прежней, однако достоверность различий исчезала (рис. 2.5, 2.6).

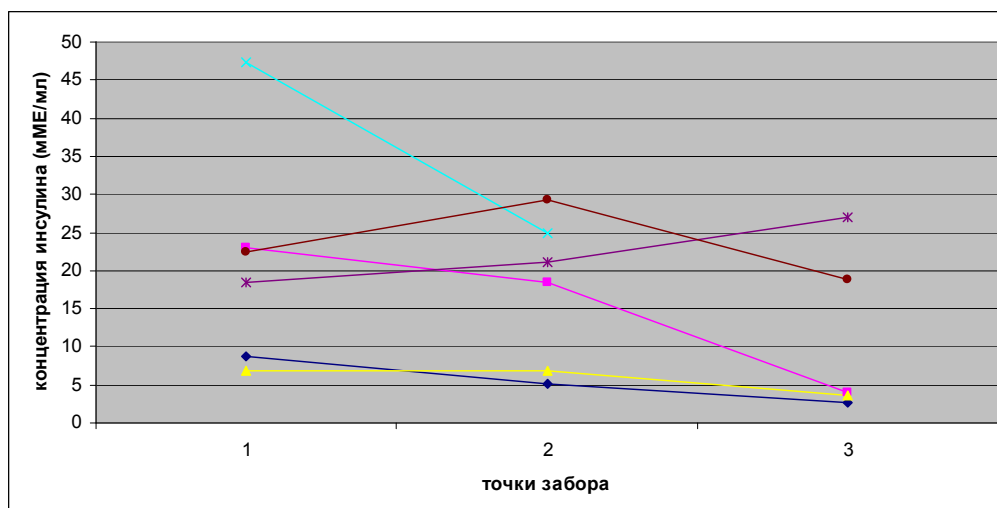


Рис. 2.5. Динамика концентрации инсулина в группе «тилт-положительных» пациентов.

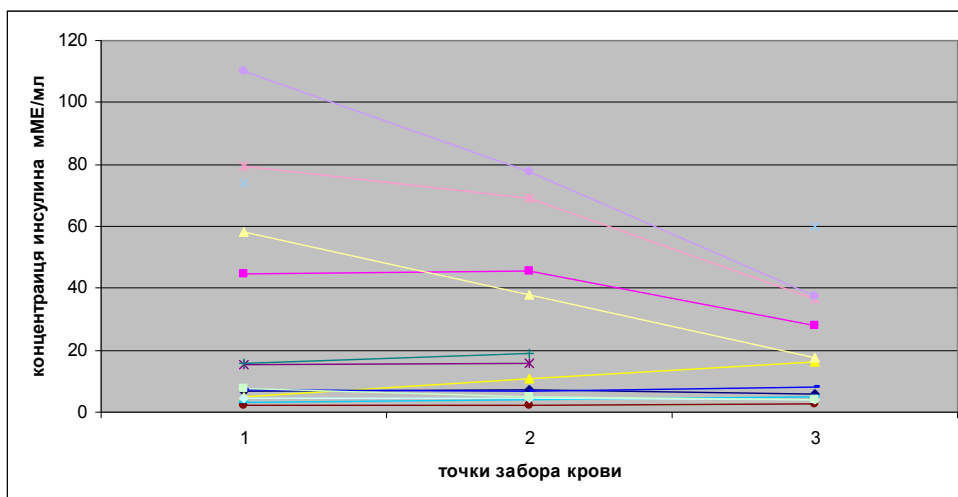


Рис. 2.6. Динамика концентрации инсулина в группе «тилт-отрицательных» пациентов.

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. 2.7), причем разница между 2 и 3 точками была достоверной ($p=0,04$).

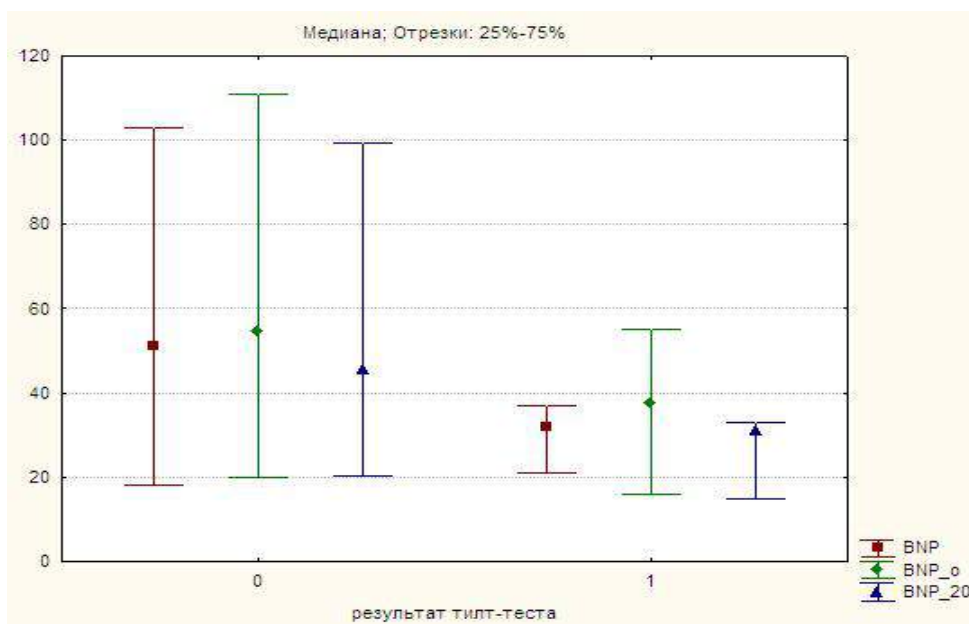


Рис. 2.7. Средние значения BNP на протяжении тилт-теста у «тилт-отрицательных» (0) и «тилт-положительных» пациентов (1).

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, нежели у «тилт-отрицательных» пациентов

(рис. 2.8). Этот факт позволяет рассмотреть предположение об участии натрийуретических пептидов в патофизиологии рефлекторных синкопальных состояний.

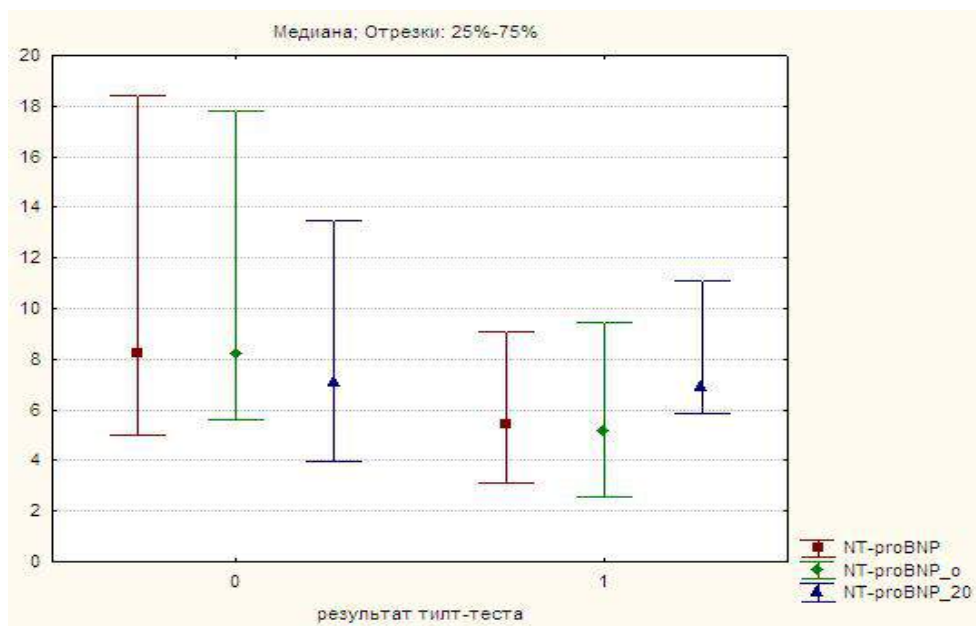


Рис. 2.8. Средние значения NT-proBNP на протяжении тилт-теста у «тилт-отрицательных» (0) и «тилт-положительных» пациентов (1).

Описывая динамику катехоламинов, следует отметить, что исходные значения норадреналина имели большой разброс, несколько повышались в ортостатике (2 точка) и вновь снижались в 3 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-отрицательные» (рис. 2.9, 2.10). Вероятно, подобные изменения отражали динамику ЧСС в ортостазе. Была обнаружена сильная положительная связь между концентрацией норадреналина и ЧСС в 3 точке ($r=0,86$, $p=0,01$).

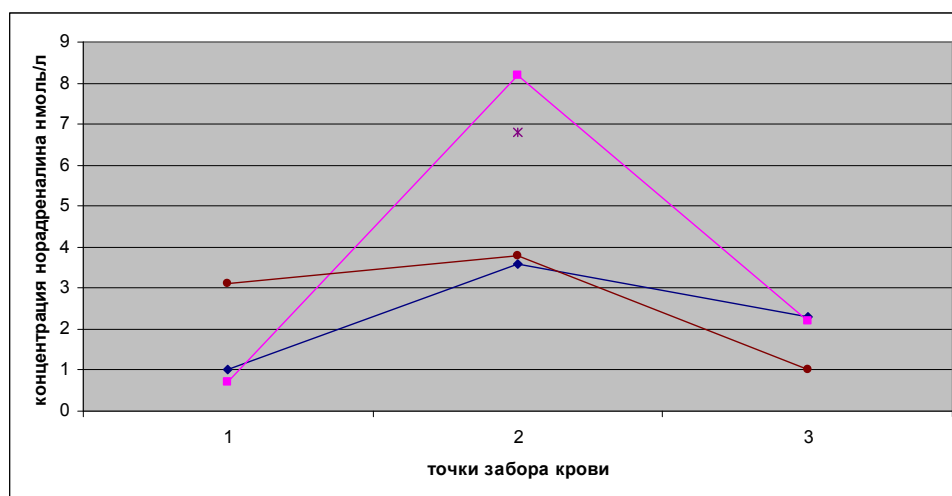


Рис. 2.9. Динамика концентрации норадреналина в группе «тилт-положительных» больных.

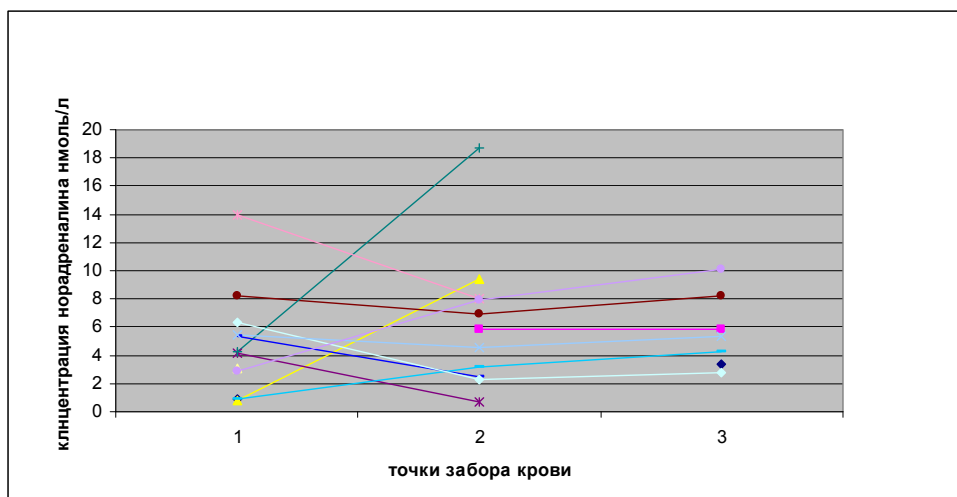


Рис. 2.10. Динамика концентрации норадреналина в группе «тилт-отрицательных» больных.

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. 2.11, 2.12).

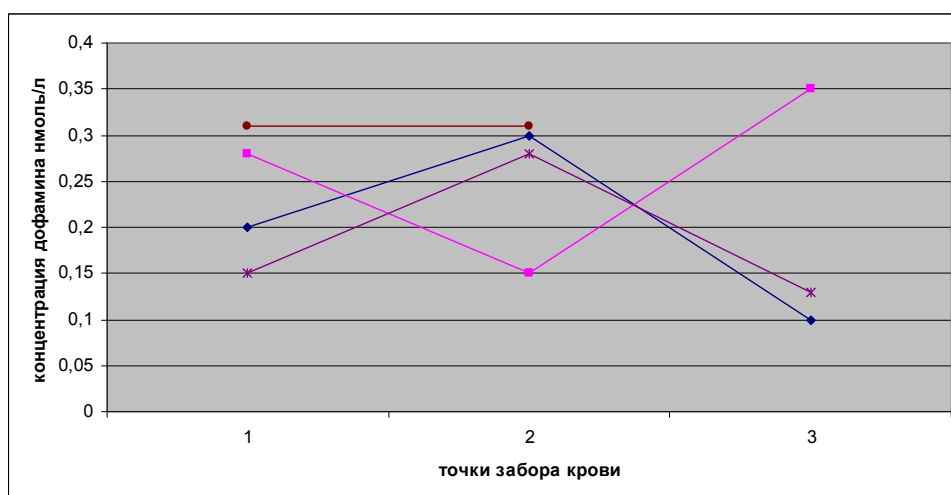


Рис. 2.11. Динамика концентрации дофамина в группе «тилт-положительных» пациентов.

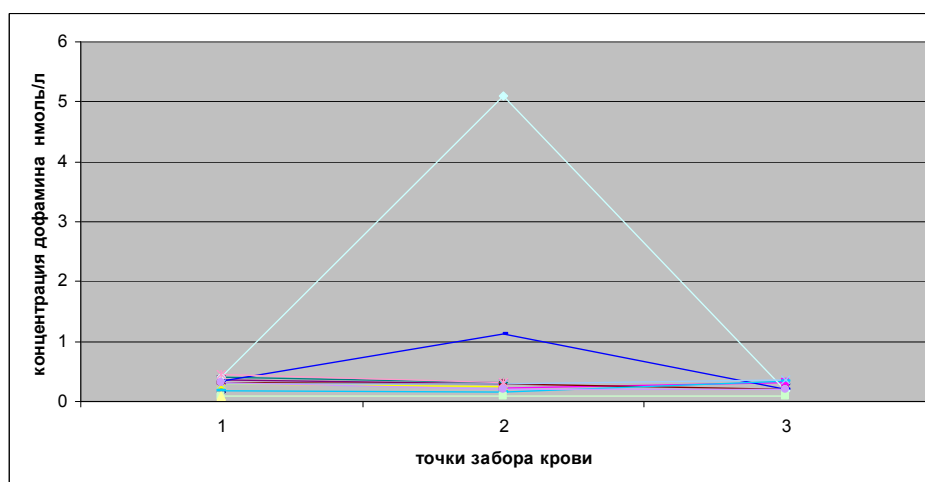


Рис. 2.12. Динамика концентрации дофамина в группе «тилт-отрицательных» пациентов.

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 имеют рефлекторную природу обмороков (13 человек), 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 3 пациентов была диагностирована вторичная ортостатическая гипотензия вследствие диабетической, лекарственной и интоксикационной нейропатии, в 1 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 2 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 переоценивают тяжесть и опасность имеющихся расстройств, проявляют 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.

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 // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2010. – № 4 (часть 1). – С. 5–9.
- Барсуков А.В. Синкопальные состояния в клинической практике. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 336 с.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии 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.
- Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения: Руководство для врачей / Под ред. проф. С.С.Александрова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 439 с.
- Тюрина Т. В. Особенности нейрокардиогенных обмороков разных типов у больных с нарушениями регуляции артериального давления // Вестн. аритмол. – 2005. – Т. 37. – С.14–19.
- 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., Игнашов А. М., Тюрина Т. В. Артериальные гипотензии // Болезни сердца / Под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. – М.: Изд-во Литтерра, 2006. – С. 203–260.
- 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 гипертензия: 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 гипертензия. СПб: Мед. изд-во, 2008. – 312 с.
- Abi-Samra F, Maloney JD, Fouad-Tarazi FM, 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 UL. et al. Transcranial Doppler monitoring during head upright tilt table testing in patients with suspected neurocardiogenic syncope // Europace. – 2004. – Vol. 6. – P. 63–69.

- 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.
- Bannister R, Mathias C.* Introduction and classification of autonomic disorders / Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic failure*, 4th edn. – Oxford: Oxford University Press, 1999.
- 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. – F235–F247.
- Benditt D.G., Remole S., Bailin S. et al.* Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols // *PACE*. – 1991. – Vol. 14. – P. 1528–1537.
- Brembilla-Perrot B., Suty-Selton C., Houriez P. et al.* 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.
- Brignole M., Alboni P., Benditt D. et al.* Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – U pdate 2004 // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25: P. 2054–2072.
- 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.
- Dahlöf 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kapoor W., Karpf M., Wieand S. et al.* 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.
- Kardos A., Watterich G., de Menezes R. et al.* 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.
- Levey 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. – S. 30–44.
- 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.
- 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.
- 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.
- Schwalm T.* Modern tilt table testing and non-invasive monitoring. Traditional and innovative applications in theory and practice. – Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2006. – 151p.
- Tonkin A.L., Frewin D.B.* Drugs, toxins and chemicals that alter autonomic function / Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic failure*. 4th edn. – Oxford: Oxford University Press, 1999. – P. 527–533.

2.2.3. Ишемическая болезнь сердца

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.

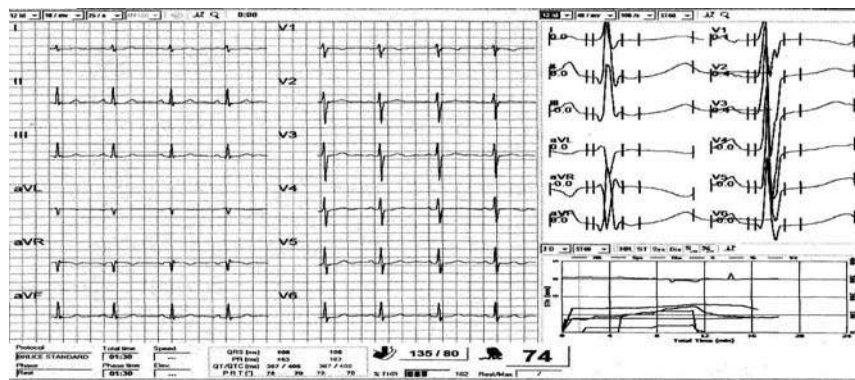
Хроническая болевая и безболевая ишемия миокарда. Наиболее доступный распознаванию признак ишемии миокарда – ангинозные боли (или дискомфорт). Для них типична загрудинная локализация, жгучий, давящий, сжимающий характер, возможна иррадиация. Иногда сопутствует дыхательный дискомфорт, а при тяжелой боли возникает характерная профузная потливость. Разновидностью ангинозных болей является синдром стенокардии напряжения. Этот феномен обратим, обычно возникает при значительном фиксированном (атеросклеротическом) сужении одной или нескольких субэпикардальных 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 (Samraeu L., 1976) (табл. 2.33). 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 клиническими признаками диффузного коронарспазма (т. е. общего повышения тонуса и диффузного снижения проходимости коронарных артерий). Впрочем, проблема коронарспазма и вазоспастической стенокардии заслуживает специального рассмотрения.

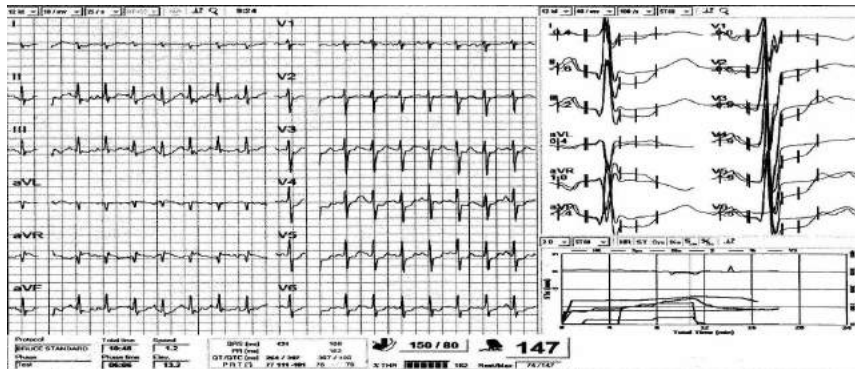
Таблица 2.33

Функциональная классификация тяжести
стабильной стенокардии напряжения (Канадская классификация)

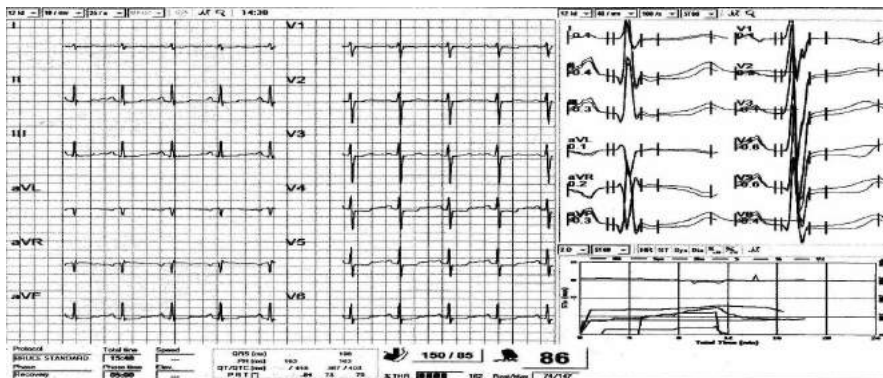
Функциональный класс (ФК)	Признаки
I	Обычная повседневная физическая активность (ходьба или подъем по лестнице) не вызывает стенокардии. Боли возникают только при выполнении очень интенсивной или очень быстрой, или продолжительной нагрузки
II	Небольшое ограничение обычной физической активности – стенокардия 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



а



б



в

Рис. 2.13 ЭКГ с ишемией при велоэргометрии (а – исходная ЭКГ; б – ЭКГ на пике нагрузки; в – ЭКГ во время восстановительного периода).



Рис. 2.14. Фрагмент регистрации ЭКГ при суточном мониторинге (безболевого ишемия миокарда).

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 (рис. 2.13, 2.14). Полезно использование объективных эквивалентов функциональных классов стенокардии – показателей числа метаболических единиц, двойного произведения и мощности нагрузки (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2007) (табл. 2.34).

Таблица 2.34

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 ⁻²)	> 278	218–277	151–217	< 150
Мощность последней ступени нагрузки (при велоэргометрии, Вт)	≥ 125	75–100	50	25

Экспертный анализ показывает, что у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС диагноз синдрома 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 диагноз атипичной стенокардии или атипичного кардиалгического синдрома (табл. 2.35). При сохраняющихся сомнениях в наличии самой ишемии миокарда следует стремиться верифицировать ее специальными методами. Таковыми являются ЭКГ-пробы с нагрузками (велоэргометрия, тредмил-тест) (см. рис. 2.13), стресс-эхокардиография, перфузионная сцинтиграфия миокарда с нагрузкой, а также (в некоторых специальных случаях) мониторинг ЭКГ (см. рис. 2.14). Последний из названных методов стал очень доступным, его польза неоспорима. При стенокардии этот метод важен для анализа взаимосвязи стенокардии и аритмий, для выявления вазоспастической 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.

Таблица 2.35

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

<i>Типичная стенокардия (определенная)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • 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>
<ul style="list-style-type: none"> • Имеются лишь два из перечисленных выше признаков
<i>Кардиалгия (не связанная с ишемией миокарда)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Имеется лишь один из вышеперечисленных признаков или нет вовсе

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 нагрузкой. Имеется короткий спонтанный приступ боли. Если в момент боли удастся зарегистрировать ЭКГ или приступ возник во время мониторирования ЭКГ, то это обычно существенно помогает в диагностике, так как выявляется типичный подъем сегмента *ST* (а не депрессия, как при стенокардии напряжения) (рис. 2.15). 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 мониторирования ЭКГ, желательна выполнение 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.

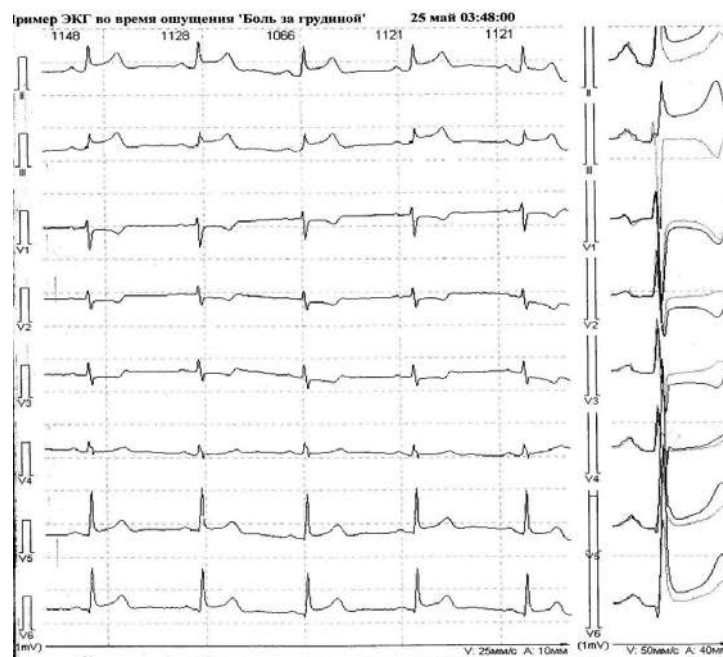


Рис. 2.15. Элевация *ST* на ЭКГ.

Приступообразная безболевая (немая) ишемия миокарда. Ишемическая болезнь сердца может долго протекать бессимптомно или малосимптомно. В крупном и очень важном Фремингемском эпидемиологическом исследовании показано, 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), больных с сахарным диабетом, 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 мониторинг 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 мониторинге (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 симпатико-тонических 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 Х 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 невролога, психолога и даже психиатра. Принципиально важна информация об исходном состоянии вазомоторной функции эндотелия и его динамике в ходе течения заболевания.

Коронарографию можно выполнять 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 вслед 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 оправдывают их применение в качестве стандартной терапии в сочетании с β -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.

β -адреноблокаторы или антагонисты кальциевых каналов используются в сочетании с нитратами в большинстве случаев. При метаанализе 90 рандомизированных или перекрестных исследований, в которых сравнивались β -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 β -блокаторов могут 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. β -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 отдают 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 β -адреноблокаторами в крупном исследовании ACTION (Heidenreich P.A. et al., 2004). Если причиной стенокардии является спазм коронарных артерий, т. е. речь идет о стенокардии Принцметала, то β -блокаторы нежелательны, неэффективны 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 β -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 β -адреноблокатор с простой фармакокинетикой, такой как атенолол, который не метаболизируется в печени. В исследовании ACTION 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 обеспечивающий генерацию ритма в синусовом узле, оказывает антиангинальное действие 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 β -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 (Gluud 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. При крупном метаанализе (61 исследование и более 25 тыс. пациентов) тоже было показано 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 миниинвазивных 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/ША, 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 (Curfman G.D. et al., 2007). Впрочем, стенты с лекарственным покрытием дают более надежные результаты (по сравнению с обычными стентами) у больных с сахарным диабетом (Daemen J. et al., 2008; Iijima R. et al., 2009) 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) (Brodie B.R. et al., 2008; Marroquin O.C. 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 миниинвазивной 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 коронаростаз (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. Стандартные лечебные действия врача первой линии помощи в подобных случаях регламентированы в современном международном руководстве для врачей, подготовленном группой экспертов Европейского научного общества кардиологов (рис. 2.16).



Рис. 2.16 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.

**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).

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

• **Клопидогрел 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 β -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 биомаркёров в кровь.

3. У больных, подвергнувшихся катетерной коронаропластике или аортокоронарному шунтированию, установлены особые диагностические уровни тропонинов.

4. Патоморфологическое подтверждение ОИМ.

Основным стратегическим направлением в лечении больных с инфарктом миокарда является максимально раннее восстановление кровоснабжения мышцы сердца – реваскуляризация, пополняемая с помощью тромболитических средств, катетерных вмешательств (в настоящее время они являются идеальным средством для этого) или даже открытых хирургических вмешательств. Сложные вопросы выбора врачебной тактики реваскуляризации сердца детально освещены в современных рекомендациях пореваскуляризации сердца, подготовленных Рабочей группой по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) (2014). После открытия в 2013 г. новой клиники ВЦЭРМ, располагающей самым современным лечебно-диагностическим оснащением и хорошо подготовленными кадрами специалистов, нескольким десяткам пациентов были успешно выполнены операции реваскуляризации сердца, в том числе и при острых коронарных синдромах.

Хронические формы ИБС являются на сегодняшний день одной из наиболее массовых и актуальных форм заболеваний у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. С учетом этого обстоятельства нами были разработаны стандарты ведения этих больных (они представлены в приложении к настоящей монографии).

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., Muhukutla 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.

2.2.4. 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 др.), 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. 2.36), 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 Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA).

Таблица 2.36

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
Пример: ХСН IIБ стадии, II ФК; ХСН IIА стадии, IV ФК			

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.

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 конечного диастолического размера (ИКДР) левого желудочка > 3,3 см/м²].

3. Диастолическая дисфункция: ТМЖП (толщина межжелудочковой перегородки)+ ТЗСЛЖ (толщина задней стенки левого желудочка) > 1,3 см и/или ТЗСЛЖ > 1,2 см и/или гипертротрофический 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 IIА стадии)

1. Симптомы (соответствующие IIА 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 IIБ стадии)

1. Симптомы (соответствующие IIБ 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 ТШХ и ШОКС.

Эпидемиологические исследования свидетельствует о том, что у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде болезни системы кровообращения занимают I 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 11 087, 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. 2.17).

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 ($p < 0,0001$) соответствующие показатели ликвидаторов других лет участия (рис. 2.18). II место по частоте выявления ХСН занимают ликвидаторы 1987 г., чей показатель в 1,5–1,7 раза ($p < 0,0001$) оказался выше таковых у участников работ более поздних лет (1988–1990 гг.).

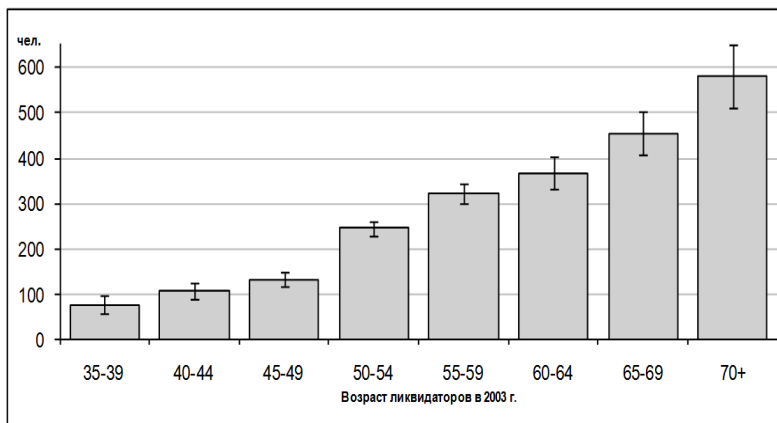


Рис. 2.17. Распространенность ХСН среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС различных возрастных групп (на 1000 человек с 95% доверительным интервалом).

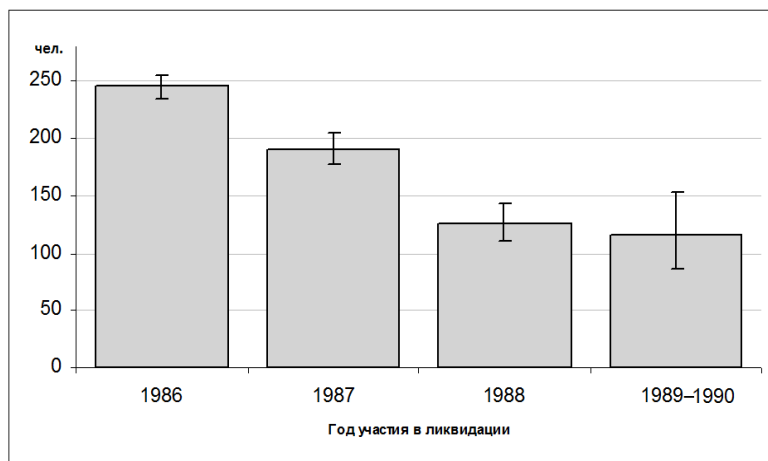


Рис. 2.18. Распространенность ХСН среди ликвидаторов в зависимости от года участия в работах на ЧАЭС (на 1000 человек с 95% доверительным интервалом).

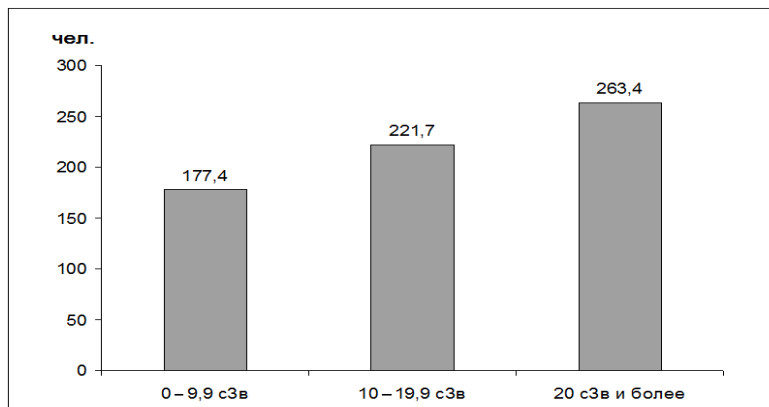


Рис. 2.19. Распространенность ХСН в зависимости от дозы внешнего облучения (на 1000 человек).

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. 2.19). 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 ($p < 0,05$, $p < 0,0001$).

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. 2.19). 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 заболевания, 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. 2.20).

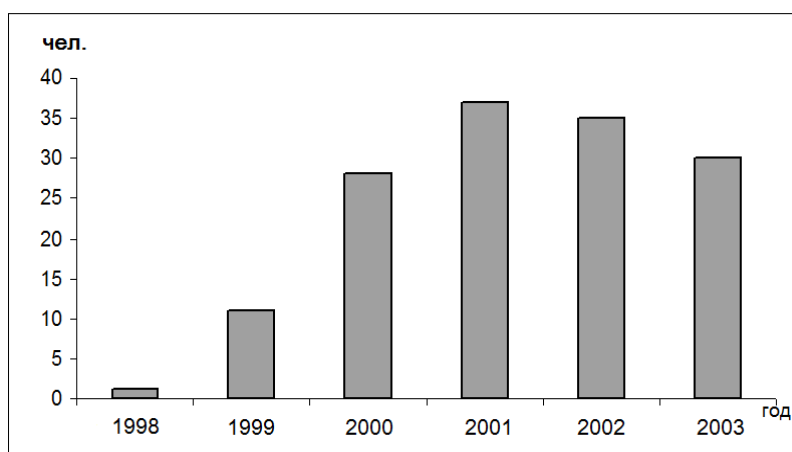


Рис. 2.20. Распределение умерших ликвидаторов с ХСН по годам (абс. числа).

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±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 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) года] 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. 2.37):

- 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 сердечной недостаточности может служить положительный ответ на терапию.

Таблица 2.37

Критерии, используемые при определении диагноза ХСН

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

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%).

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 неврозоподобных симптомов (быстрая утомляемость, нарушение концентрации внимания, 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) проводили спирометрическую пробу. 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 (VO_{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. 2.38). Величина VO_{2max} менее $10 \text{ мл}/(\text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1})$ указывает на высокий прогностический риск, в то время как более $18 \text{ мл}/(\text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1})$ соответствует минимальному риску.

В рутинной практике и при отсутствии специального оборудования для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса у 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 значимости (Флоря В.Г. и др., 1992): пройденная дистанция $<300 \text{ м}$ соответствует неблагоприятному прогнозу. Проведение нагрузочных тестов у пациентов с ХСН достаточно безопасно и не сопряжено с риском развития серьезных осложнений.

Таблица 2.38

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_{2max}) $\text{мл}/(\text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1})$
0	> 550	$> 22,1$
I	426–550	18,1–22,0
II	301–425	14,1–18,0
III	151–300	10,1–14,0
IV	<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. 2.39). В контрольной группе подобных различий не было.

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.

Таблица 2.39

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

*Различие между группами достоверно ($p < 0,05$).

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): ВИВР < 30 л > 92 мс, ВИВР 30–50 л > 100 мс, ВИВР > 50 л > 105 мс;
- замедление заполнения левого желудочка в раннюю диастолу: $E/A < 50$ л $< 1,0$ и $DT < 50$ л > 220 мс; $E/A > 50$ л $< 0,5$ и $BT > 50$ л > 280 мс и/или $S/D < 50$ л $> 1,5$; $S/D > 50$ л $> 2,5$;
- уменьшение диастолической растяжимости (податливости) камеры левого желудочка: $PV-A > 35$ см·с⁻¹ и/или $PVAt > MK-At + 30$ мс, где $MK-At$ – длительность предсердной А-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 (Эктова Т.В. и др., 1997; Кательницкая Л.И., Макаренко Е.С., 2000;). 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. 2.40). 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.

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. 2.21).

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 ²	122,5 ± 3,14	114,1 ± 3,26*

*Различие между группами достоверно (p < 0,05).

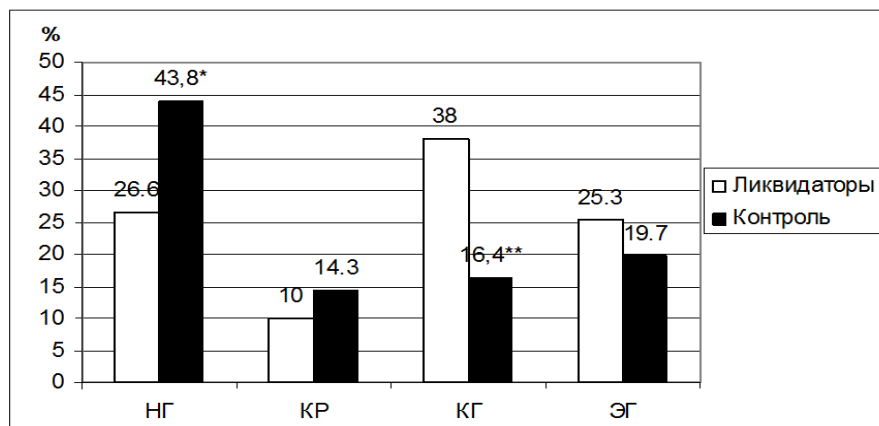


Рис. 2.21. Типы геометрии левого желудочка в группах.

* – различие между группами достоверно (p < 0,05); ** – различие между группами достоверно (p < 0,01).
НГ – нормальная геометрия; КР – концентрическое ремоделирование; КГ – концентрическая гипертрофия;
ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

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 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 норадреналина и вызывает вазоконстрикцию, тахикардию, задержку соли и жидкости в организме, происходят 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 (Палеев Н.Р. и др., 1994; Овчинников Ю.В., 1997;), 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 у 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 апоБ и снижением отношения апо-А/апо-В.

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- α , ИЛ-8, ИЛ-6) обладают крайне широким спектром свойств, 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- α , ИЛ-6 убедительно доказано. ИЛ-1 и ФНО- α обладают радиопротективным свойством, 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 β 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 β 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- α 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- α стимулирует гипертрофию миокарда, ремоделирование интерстициального компонента миокарда, что является причиной нарушений диастолической функции (Colucci W.S., 1997; Azzawi M., Hasleton P., 1999). ФНО- α 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 B., 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, является причиной 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.

Таблица 2.41

Препараты для лечения ХСН

Основные (их эффект на клинику, качество жизни и прогноз доказан и сомнений не вызывает)	Дополнительные (эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения)	Вспомогательные (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

Все лекарственные средства для лечения ХСН можно разделить на три основные категории соответственно степени доказанности (табл. 2.41). 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;
- 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 этиологии 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 неизвестны (не доказаны), что соответствует III классу рекомендаций или уровню доказательности C. 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 β -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.

β -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 – β -адреноблокатор, обладающий свойствами α_1 -блокатора (сосудорасширяющей активностью), выраженной антиоксидантной и антипролиферативной активностью, может быть рекомендован для профилактики и лечения ХСН у этой категории пациентов. Оправдано применение небилета – β -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 β -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 бета-адреноблокаторам.

«Цитокиновая» модель патогенеза ХСН позволяет предполагать возможность эффективного воздействия на течение заболевания с помощью новых классов лекарственных препаратов – ингибиторов синтеза ФНО- α (веснаринона, пентоксифиллина) или ингибиторов активности ФНО- α (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- α 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.
- Кательнищкая 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 // Клини. и экспер. кардиол. – 2005. – С. 26–45.
- Овчинников Ю.В. Особенности кардиогемодинамики и свободно-радикального 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., Синицин В.Е. и др. Анаэробный порог у пациентов с хронической сердечной недостаточностью кровообращения // Кардиология. – 1992. – № 5. – С. 75–79.
- Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? // Сердце. – 2007. – Том 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 гипертонией – 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- α on [Ca²⁺] 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.

2.3. БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИКА, СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

2.3.1. Диагностика, профилактика и лечение пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка

Заболеваемость раком желудка в России в настоящее время одна из самых высоких в мире и составляет более 30 человек на 100 000 населения. На рис. 2.22 представлена заболеваемость в Санкт-Петербурге злокачественными новообразованиями желудка, по данным отдела статистики МИАЦ Комитета по здравоохранению Администрации города в период с 2005 по 2013 г. С 2011 г. наметилась тенденция к снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка, и в 2013 г. она составляла 29 случаев на 100 000 человек.

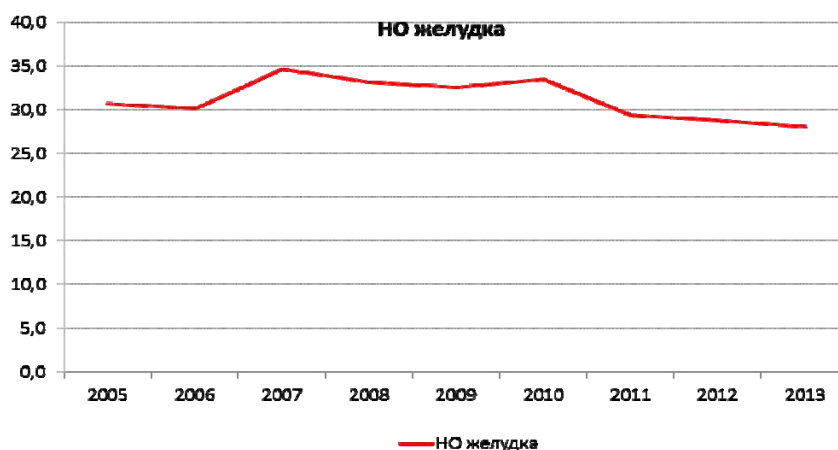


Рис. 2.22. Частота злокачественных новообразований желудка в Санкт-Петербурге с 2005 по 2013 г. по данным отдела статистики МИАЦ Комитета по здравоохранению Администрации города

В последние годы накоплена обширная информационная база, подтверждающая взаимосвязь между раком желудка и полиморфизмом цитокинов IL-1, IL-10 и TNF. Негативное значение в канцерогенезе имеют внешние факторы: употребление соленой пищи, нитрозосоединения в пище, табакокурение, недостаток аскорбиновой кислоты, недостаточное употребление свежих овощей и фруктов, алкоголь и др. Тем не менее, множество убедительных исследований показали, что влияние факторов окружающей среды находится в зависимости от инфекции *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), и она является наиболее последовательным фактором риска развития рака желудка (Malferteiner P. et al., 2012). Существенное значение имеют особенности местной воспалительной реакции слизистой оболочки желудка (СОЖ) на инфекцию *H.pylori*.

Известно, что риск развития рака желудка повышается параллельно степени тяжести атрофического гастрита. У лиц с атрофическим гастритом тела желудка он в 3–5 раз выше по сравнению с остальной популяцией (Sirponen P. et al., 2002). Риск развития рака желудка зависит от локализации хронического гастрита и расположения кишечной метаплазии в желудке. Очаговое и антральное расположение кишечной метаплазии в желудке не повышает риск

развития аденокарциномы желудка. Расположение кишечной метаплазии по «желудочному каналу Вальдейера» (по малой кривизне от кардии к привратнику) повышает относительный риск рака до 5,7, а диффузная локализация кишечной метаплазии по всей слизистой оболочке желудка с распространением на тело желудка – до 12,2 (Cassaro M. et al., 2000).

Ранняя диагностика, профилактика и лечение пренеопластических изменений слизистой оболочки пищевода являются чрезвычайно важной проблемой у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, так как известно, что радиационное воздействие повышает риск злокачественных новообразований.

2.3.1.1. Диагностика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка

Основным методом диагностики рака желудка и пренеопластических изменений его слизистой оболочки, позволяющим макроскопически оценить СОЖ и получить ее биоптаты, является эндоскопия. Применение хромокопии (окраски СОЖ метиленовым синим 0,5%) или эндоскопии в режиме NBI (Narrow Band Imaging) позволяет визуально оценить распространенность кишечной метаплазии в желудке. Комбинированное применение увеличительной (80–150) и NBI-эндоскопии позволило разработать классификацию структурных изменений ямочного рисунка (pit pattern) слизистой оболочки пищеварительного тракта с выделением 5 типов, которые позволяют визуализировать дисплазию и ранний рак (Imai Y. et al., 2001).

В настоящее время морфологическое исследование биоптатов является способом достоверной диагностики атрофических и пренеопластических изменений СОЖ. В настоящее время существуют методики позволяющие определять маркеры, которые характеризуют баланс апоптоза и пролиферации клеток, поддерживающий нормальное функционирование СОЖ. К ним относят: антиген ki-67 – маркер пролиферативной активности; белок p16 – ингибитор циклин-зависимой киназы, которая действует как регулятор G1 фазы клеточного цикла; онкобелок bcl-2 – протоонкоген человека; онкобелок her-2/neu; p53- ген-супрессор опухолей и др.

Молекулярные методы являются высокотехнологичными при ранней диагностике предопухоловой патологии. Цитогенетический анализ хромосомных aberrаций позволяет оценить общее состояние генома человека на цитогенетическом уровне, суммарную мутагенную нагрузку на организм, выявить первые признаки некоторых онкологических заболеваний. FISH (флюоресцентная гибридизация in situ)-диагностика – это метод молекулярной цитогенетики, который позволяет выявлять первичные генетические изменения, когда они еще не проявляются на цитологическом и гистологическом уровнях.

Основным недостатком гистологического 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 *H.pylori*, количественное определение которых дает информацию о функциональном состоянии различных участков СОЖ (табл. 2.42). Этот комплекс показателей получил коммерческое название тест «Гастропанель» (GastroPanel, «Biohit Diagnostics», Финляндия).

Клинико-лабораторные маркеры риска предраковых изменений СОЖ (Biohit GastroPanel)

Показатель	
Пепсиноген I	Маркер атрофии слизистой оболочки (СО) тела желудка
Пепсиноген II	Маркер воспаления и атрофии СОЖ
Гастрин-17 (стимулированный)	Маркер атрофии антральной СО
Гастрин-17 (базальный)	Маркер косвенной оценки кислотности
Антитела (IgG) к <i>H.pylori</i>	Маркер наличия инфекции <i>H.pylori</i>

Множество исследований подтвердили высокую достоверность верификации атрофического гастрита при исследовании крови с помощью теста «Гастропанель». «Гастропанель» широко используется 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 (Г=17) в сыворотке крови обладает достаточно высокой чувствительностью при диагностике неатрофического и атрофического гастрита, при этом он характеризуется высокой позитивной и негативной прогностической ценностью.

Установлено, что сывороточная концентрация пепсиногена I может служить маркером атрофического гастрита. Более того, низкие концентрации пепсиногена I определяют высокий риск развития дистального (кишечного) рака желудка (Котелевец С.М., 2007; Kiyohira K. et al., 2003;). Наличие высокого уровня Г-17 при низком уровне пепсиногена I (если исключены другие причины гипергастринемии) подтверждает диагноз атрофического гастрита с поражением тела желудка (Sipponen P. et al., 2002). При выявлении больных с подобным сочетанием показателей их необходимо отнести в группу повышенного риска по развитию рака желудка (Успенская М.Н. и др., 2007; Vaananen H. et al., 2003;).

Уровень пепсиногена II повышается независимо от топографии воспалительных изменений в желудке при воспалении слизистой оболочки желудка, в том числе, при наличии *H.pylori*-инфекции (Kiyohira K. et al., 2003). Концентрация пепсиногена II в сыворотке крови в целом не зависит от внутрижелудочной кислотности.

Для выявления атрофии слизистой оболочки желудка используют косвенный показатель, соотношение пепсиногена I/II (Sipponen P. et al., 2007). Атрофический гастрит с поражением тела желудка сопровождается низким соотношением пепсиногена I/II.

Учитывая важную роль *H.pylori*-инфекции в желудочном канцерогенезе, одним из важных направлений оценки риска развития пренеопластических изменений СОЖ является диагностика хеликобактериоза. В Маастрихтском консенсусе 2012 г. для неинвазивной диагностики *H.pylori* рекомендованы определение антигена бактерии в кале и серологический метод диагностики инфекции. При этом с высокой степенью доказательности (уровень доказательности: 1a, степень рекомендации: А) диагностическая точность определения антигена *H.pylori* в кале приравнена к точности уреазного изотопного дыхательного теста (^{13}C) при проведении первого моноклональным лабораторным тестом.

Большое количество исследователей отмечают высокую специфичность и чувствительность серологического метода диагностики *H.pylori*. Но в рекомендациях Маастрихта 4 признается, что не все серологические тесты равноценны. В связи с вариабельностью точности различных коммерческих тестов следует использовать только валидированные серологические тесты, основанные на иммуноферментном определении антител IgG к антигенам *H.pylori* (Malfertheiner P. et al., 2012). К таким тестам относят

«Гастропанель» («Biohit Diagnostics»). Важно, что определение суммарных иммуноглобулинов IgA или IgM к антигенам *H.pylori* не обладает специфичностью и чувствительностью, свойственных серологическим тестам, основанным на определении антител класса IgG.

Преимуществом данных методик является простота выполнения. Их используют для эпидемиологических исследований, скрининга пациентов групп риска, принятия решения о назначении антимикробных и антисекреторных препаратов, при язвенном кровотечении, атрофии и желудочных опухолях.

Важным положением рекомендаций Маастрихта 4 является то, что только серологический метод может использоваться для диагностики *H.pylori*-инфекции в условиях, когда пациенты не могут прекратить прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) за 2 нед до определения *H.pylori* культуральным, гистологическим методом, уреазным, радиоизотопным дыхательным тестом или определением антигена *H. pylori* в кале.

Маастрихтский 4 консенсус не рекомендует использовать определение антител IgG к антигенам *H.pylori* для контроля эффективности эрадикационной терапии. В то же время, появились ряд исследований, свидетельствующих о том, что через 1 год после эффективной эрадикации происходит полная элиминация IgG к *H.pylori* из сыворотки крови.

Нами проведено исследование с целью оценки динамики маркеров функциональной активности СОЖ и антител к *H.pylori* в сыворотке крови в зависимости от эффективности эрадикационной терапии. В 2010 г. были обследованы 113 участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в рамках Федеральной целевой программы «Преодоление последствий радиационных аварий» – пациентов с симптомами желудочной диспепсии. Обследование проводилось при поступлении в клинику и через 2 и 12 мес после окончания эрадикационной терапии (Дрыгина Л.Б. и др., 2010).

Эрадикационная терапия включала назначение омепразола по 40 мг/сут, кларитромицина по 1000 мг/сут и амоксицилина по 2000 мг/сут в течение 14 дней. Пациентам с функциональной диспепсией и отсутствием инфекции *H.pylori* вместо эрадикационной терапии проводили изолированную антисекреторную терапию омепразолом 40 мг/сут в течение 14 дней.

Разделение пациентов на группы осуществляли через 2 мес после окончания эрадикационной терапии. Были выделены 4 группы больных.

В первую группу (*H.pylori* -отрицательные) вошли 12 пациентов с функциональной диспепсией и отсутствием *H.pylori* -инфекции. Они составили контрольную группу.

Во вторую группу (эффективная эрадикация) вошли 43 пациента с эндоскопическими признаками хронического гастрита хеликобактерной этиологии, у которых произошла эрадикация *H.pylori*, что подтвердилось отрицательными результатами ПЦР, иммуноцитохимического (ИЦХ) с применением поликлональных антител («Vector Lab», США) и авидин-биотиновой системы ферментного усиления (ABC Kit, «Vector Lab», США), а также гистологического исследований.

В третью группу (неполная эрадикация) вошли 28 пациентов с эндоскопическими признаками хронического гастрита хеликобактерной этиологии. Через 2 мес после окончания лечения в этой группе *H.pylori* -инфекция выявлялась только ПЦР-методом, при отрицательных результатах ИЦХ и гистологического исследований.

Четвертую группу (неэффективная эрадикация) составили 30 пациентов с эндоскопическими признаками хронического гастрита хеликобактерной этиологии, у которых не произошла эрадикация, что проявлялось выявлением *H.pylori* -инфекции методом ПЦР и любым другим методом, включенным в исследование.

Выделение пациентов с неполной эрадикацией *H.pylori* -инфекции в отдельную группу было обусловлено следующим: с одной стороны, по результатам ИЦХ и гистологического исследований пациенты могли быть отнесены к группе пациентов с успешной эрадикацией *H.pylori*. При этом подтверждение результата эрадикации в соответствии с современными стандартами было осуществлено двумя методами. С другой стороны – бактерия выявлялась методом ПЦР. Необходимо заметить, что если первые два метода позволяют обнаружить, в первую очередь, скопления и реже единичные бактерии в ткани СОЖ, то метод ПЦР обладает большей чувствительностью и позволяет выявлять единичные бактерии как в вегетативной, так и кокковой форме. Таким образом, выделенную группу больных с неполной эрадикацией мы расценивали как пациентов с минимальным обсеменением СОЖ бактерией *H.pylori*.

Выявление *H.Pylori* серологическим методом с помощью определения уровня IgG антител к *H.Pylori* проводилось всем обследованным пациентам, однако результаты данного теста не были определяющими в диагностике хеликобактериоза, а сравнивались с прямыми методами.

Материалом для ПЦР, ИЦХ и гистологического исследований служили биоптаты из тела и антрального отдела желудка, полученные при эндоскопии.

Гистологическое исследование гастробиоптатов проводилось с использованием окраски микропрепаратов гематоксилином-эозином и дополнительных гистохимических окрасок: по Гимзе для выявления НР, альциановым синим для выявления кишечной метаплазии.

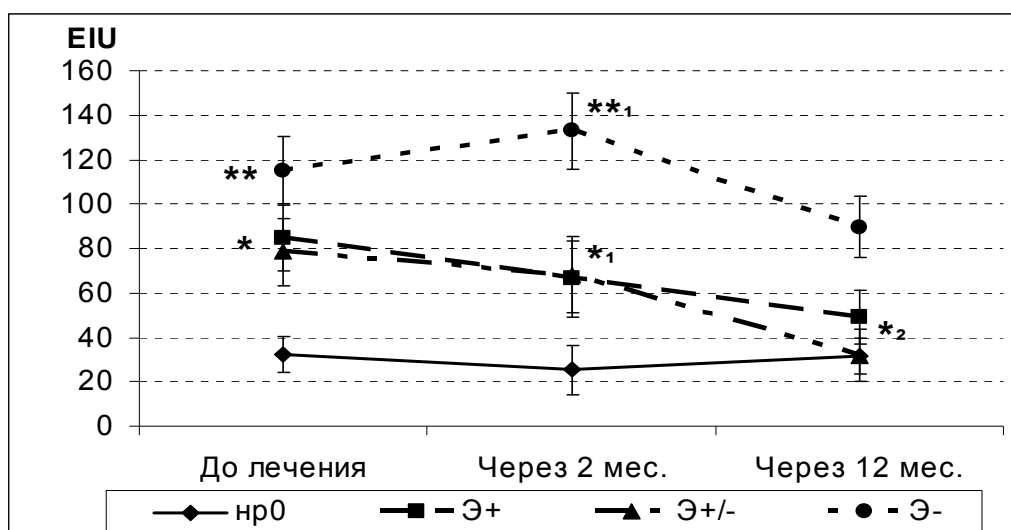


Рис. 2.23. Уровень IgG антител к *H.pylori* в сыворотке крови в группах пациентов до и после лечения
 *,*1 – $p < 0,05$ между группой НР0 и группами Э+, Э+/-; **, **1 – $p < 0,001$ между группой нр0 и группой Э-;
 *2 – $p < 0,05$ между группой Э- и группами НР0, Э+, Э+/-.
 нр0 – НР-отрицательные; Э+ – эффективная эрадикация; Э+/- – неполная эрадикация;
 Э- – неэффективная эрадикация.

Оценивая результаты определения уровня IgG к *H.pylori* серологическим методом (рис. 2.23), обращало внимание, что в группе пациентов с неэффективной эрадикацией уровень антител до лечения был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в других обследованных группах. Через 12 мес у пациентов в группах с эффективной и неполной эрадикацией уровень антител достоверно ($p < 0,05$) снизился и был близок к референтному значению 42 отн. ед. В группе пациентов с неэффективной эрадикацией средний уровень антител к *H.pylori* превышал референтное значение в 2,1 раза и был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в остальных группах (Бардышева Н.А., 2010).

Аналогичные результаты были получены японскими исследователями в 2012 г. (Kawai T. et al., 2012). При эффективной эрадикации уровень IgG к *H.pylori* снизился через год с 94,2 до 12,4 отн. ед.

Таким образом, оптимальным сроком для оценки эффективности эрадикации серологическим методом по определению уровня IgG к *H.pylori* является 12 мес и более. Это вполне приемлемый срок, так как повторную эрадикацию *H.pylori* не всегда целесообразно проводить сразу же после неудачной попытки, с учетом определенного гепатотоксического действия антибиотиков. Кроме того, даже неэффективная эрадикация *H.pylori* обычно приводит к клиническому улучшению из-за уменьшения обсеменения СОЖ бактериями.

2.3.1.2. Эрадикационная терапия *H.pylori* и риск развития рака желудка

Успешная эрадикационная терапия снижает риск развития рака желудка. Так, у *H.pylori*-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. При успешной эрадикации *H.pylori* рак желудка развился в 0,9% случаев, при неудовлетворительном результате терапии – в 2,3% случаев (Take S., 2005).

Одним из путей профилактики и предотвращения рака желудка является лечение инфекции *H.pylori*. Итальянские исследователи из Болонского университета в 2009 г. в результате метаанализа имеющихся публикаций пришли к выводу о снижении риска рака желудка после эрадикационной терапии. При проведении объединённого 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. Эрадикация *H.pylori* уменьшила относительный риск развития рака желудка на 35% (Fuccio L. et al., 2009).

Маастрихтский консенсус 2012 г. определил, что существуют убедительные доказательства того, что эрадикация *H.pylori* снижает риск развития рака желудка. В табл. 2.43 представлены рекомендации Маастрихта 4, относящиеся к стратегии профилактики рака желудка.

Рекомендации Маастрихта 4, относящиеся к стратегии профилактики рака желудка

Утверждение	Уровень доказательности	Степень рекомендации
<i>H.pylori</i> -инфекция является наиболее серьезным фактором риска развития рака желудка. Эрадикация <i>H.pylori</i> является наиболее многообещающей стратегией уменьшения частоты возникновения рака желудка	1a	A
Влияние факторов внешней среды усиливает эффекты инфекции	1a	A
Эрадикация <i>H.pylori</i> устраняет воспалительные реакции и замедляет или может остановить прогрессирование атрофии. В некоторых случаях может вызвать регрессию атрофии	1a	A
Существуют убедительные доказательства, что эрадикация <i>H.pylori</i> снижает риск развития рака желудка	1c	A
Риск развития рака желудка может быть уменьшен более эффективно, если эрадикация проводится еще до развития предраковых изменений	1a	A
Эрадикация <i>H.pylori</i> для профилактики рака желудка является экономически эффективной в регионах с высоким риском развития рака желудка	3	B
Валидированные серологические тесты на <i>H.pylori</i> и маркеры атрофии (например, IgG <i>H.pylori</i> , пепсиноген I) являются наилучшими неинвазивными тестами для выявления пациентов с высоким риском развития рака желудка	1a	B
Эрадикация <i>H.pylori</i> для предотвращения рака желудка должна проводиться в группах высокого риска.	1c	A
Предраковые изменения СОЖ в условиях повышенного риска требуют эндоскопического наблюдения. Перспективные исследования необходимы для определения их периодичности	2c	A

Эрадикация *H.Pylori* для предотвращения рака желудка в настоящее время показана (уровень доказательности: 1a до 4, степень рекомендации: A):

- родственникам первой степени родства больного раком желудка;
- пациентам с неоплазией желудка, пролеченной эндоскопически или субтотальной резекцией желудка;
- пациентам с пангастритами, гастритом тела желудка, выраженной атрофией;
- пациентам с длительной медикаментозной кислотосупрессией, более чем 1 год;
- пациентам с сильными экологическими факторами риска рака желудка (курение, запыленность, уголь, кварц, цемент, работы в карьерах);
- *H.pylori* -позитивным пациентам с боязнью рака желудка.

В рекомендациях Маастрихта 4 появился интересный пункт о целесообразности эрадикации *H.pylori* у пациентов с длительной медикаментозной кислотосупрессией. Это обусловлено предшествующими исследованиями о том, что длительная терапия ИПП приводит к гипергастринемии, гиперплазии энтерохромаффинно-подобных клеток, что может способствовать развитию карциноида, рака желудка и толстой кишки, учитывая трофические эффекты гастрин (Poulsen A.H. et al., 2009). Кроме того, медикаментозно индуцированная гипоацидность способствует разрастанию вторичной бактериальной флоры в просвете желудка, способствующей трансформации пищевых нитратов в канцерогенные нитрозосоединения.

Данные устоявшиеся представления несколько изменяют результаты долгосрочного, открытого исследования G.Branner и соавт. (2012) по оценке безопасности и эффективности непрерывной поддерживающей терапии пантопразолом в течение 15 лет тяжелых кислотозависимых язвенных заболеваний у 142 пациентов. Это самое длительное на сегодняшний день исследование ИПП, в котором получены обнадеживающие доказательства долгосрочной безопасности пантопразола. Установлено, что ежедневная поддерживающая терапия (40–160 мг/сут) пантопразолом на срок до 15 лет для тяжелых кислотозависимых

заболеваний является эффективной и хорошо переносимой, не выявлено проблем безопасности. В течение 15 лет исследования средний сывороточный уровень гастрина вырос с базовой линии до умеренных значений, средняя плотность энтерохромаффинно-подобных клеток в СОЖ умеренно увеличилась в течение первых 3 лет и оставалась стабильной в дальнейшем.

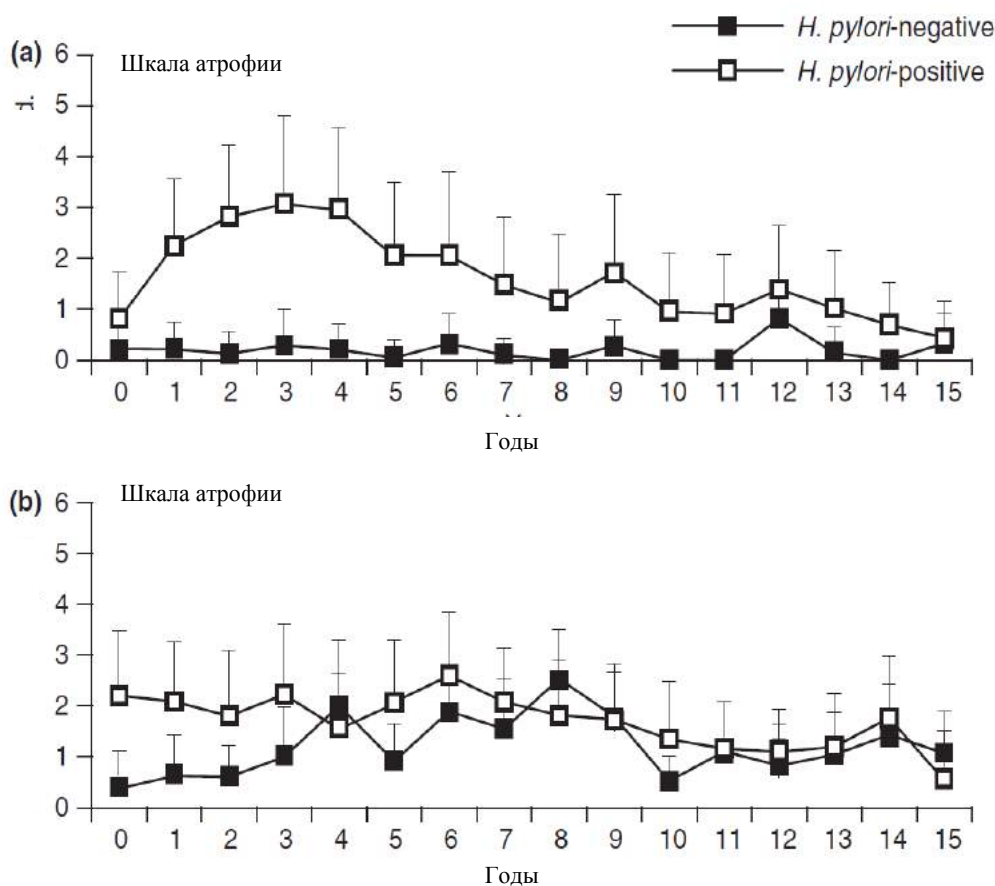


Рис. 2.24. Выраженность атрофии желез СОЖ в фундальном (а) и антральном отделе желудка (b) и *H.pylori*-статус пациентов в течение 15 лет лечения пантопразолом (Brunner G. et al., 2012). Шкала: 0 – нет атрофии, 4 – незначительная, 8 – выраженная.

У пациентов с успешной эрадикационной терапией наблюдалась долгосрочная регрессия антрального и фундального гастрита при лечении пантопразолом (рис. 2.24). У *H.pylori*-позитивных пациентов отмечалось увеличение атрофии желез фундального отдела до незначительной в течение первых трех лет приема препарата и последующая ее регрессия – в течение 12 лет. В антральном отделе желудка у них уровень атрофии желез характеризовался незначительным снижением в процессе исследования.

Таким образом, в данном долгосрочном исследовании не выявлено увеличения гипергастринемии в крови, атрофии и плотности энтерохромаффинно-подобных клеток в СОЖ на фоне длительной терапии ИПП.

До недавнего времени многие исследователи считали, что все стадии каскада канцерогенеза Корреа (хронический активный гастрит→ атрофический гастрит→ кишечная метаплазия→ дисплазия низкой степени→ дисплазия высокой степени→ рак желудка) до развития дисплазии на фоне эффективной эрадикации *H.pylori* обратимы. В настоящее время доказано, что существует «точка невозвращения» – появление кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка, когда эрадикации *H.pylori* уже не снижает риск развития рака желудка.

Данный вывод был получен в Тайваньском контролируемом рандомизированном исследовании (1995–2008гг.) при обследовании около 5000 пациентов (Lee Y.C. et al., 2012). Установлено, что эрадикация *H.pylori* существенно снизила частоту данной инфекции, атрофии СОЖ (на 77,2%), язвенной болезни (на 67,4%) и что важно – рака желудка (на 25%) в популяции в течение относительно короткого периода после эрадикации *H.pylori* (2004–2008гг.). При этом обнаружено, что эрадикация *H.pylori* не снизила частоту кишечной метаплазии СОЖ и не уменьшила её тяжесть. Наличие кишечной метаплазии – это «точка невозвращения» в каскаде Корреа.

В резолюции Киотского консенсуса по классификации, диагностике и лечению гастритов также рекомендовано диагностировать и скринировать *H.pylori* -гастрит до развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии (Sugano K. et al., 2015).

2.3.1.3. Современная эрадикационная терапия *H.pylori*

Эрадикация *H.pylori* остается важной проблемой общественного здравоохранения, особенно в свете расширения показаний для антибиотикотерапии и роста антимикробной резистентности. Согласно современным рекомендациям Европейской группы по изучению *H.pylori* (Malfertheiner P. et al., 2012), алгоритм лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H.pylori*-инфекцией выглядит следующим образом (см. табл. 2.44).

Таблица 2.44

Линии терапии и схемы лечения *H.pylori*-инфекции, рекомендованные 4 Маастрихтским консенсусом

	Регионы с низкой кларитромициновой резистентностью (<20%)	Регионы с высокой кларитромициновой резистентностью (>20%)
I линия	- ИПП-Клар-Амокси / Метро или - висмут-содержащая квадротерапия	- Висмут-содержащая квадротерапия - Последовательная терапия или - Одновременная (без висмута квадротерапия)
II линия	- Висмут-содержащая квадротерапия или - ИПП-Лев-Амокси	- ИПП-Лев-Амокси
III линия	Тестирование чувствительности к антибиотикам	

Современные варианты лечения *H.pylori*-инфекции

Схемы первой линии:

- Стандартная терапия: ИПП, амоксициллин (или метронидазол), кларитромицин 10–14 дней.
- Висмут-содержащая квадротерапия: висмут, ИПП, кларитромицин и амоксициллин в течение 10–14 дней.
- Последовательная терапия: ИПП, амоксициллин – 5 дней, затем ИПП, кларитромицин и метронидазол – 5 дней.
- Одновременная терапия – невисмут-содержащая четырехкомпонентная терапия: ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол в течение 7–10 дней.

Схемы второй линии:

- Висмут-содержащая четырехкомпонентная терапия: ИПП, висмут, тетрациклин и метронидазол.
- Левофлоксацин +ИПП + амоксициллин.

В России показатель кларитромициновой резистентности *H.pylori*, судя по ограниченному числу локальных исследований, колеблется в пределах 5,4–7,6%.

Российским врачам в качестве терапии первой линии следует отдавать предпочтение тройной схеме с кларитромицином (Саблин О.А. и др., 2012; Дехнич Н.Н. и др., 2014). Важной особенностью Маастрихта 4 является появление высокоэффективных последовательной и одновременной схем терапии *H.pylori*, которые эффективны как в регионах с низкой, так и высокой кларитромициновой резистентностью.

Одним из перспективных направлений повышения эффективности эрадикационной терапии и преодоления резистентности *H.pylori* к кларитромицину является адекватная желудочная кислотосупрессия при эрадикационной терапии. К сожалению, в практической медицине неудачи эрадикационной терапии нередко связывают с резистентностью бактерии к антибиотикам, низкой приверженностью пациентов к лечению и другими факторами, уделяя вопросам оценки эффективности антисекреторной терапии чрезвычайно мало внимания. В то же время, известно, что эрадикация *H.pylori* оказывается эффективной независимо от чувствительности бактерии к кларитромицину, если время с внутрижелудочным рН < 4,0 менее чем 10% в течение 1 сут и среднесуточный рН в желудке составляет более 6 ед (Sugimoto M. et al., 2008).

В настоящее время А.Г. McNicholl и соавт. (2012) проведен метаанализ имеющихся данных о влиянии антисекреторных препаратов на конечный результат антихеликобактерной терапии. Проанализированы 35 исследований с участием 5998 пациентов. Эзомепразол оказался более эффективным для лечения инфекции *H.pylori*, чем ИПП первой генерации, 82,3% против 77,6%; ОШ=1,32. Рабепразол в составе схем эрадикации *H.pylori* также был более эффективным по сравнению с омепразолом, лансопразолом и пантопразолом (80,5% против 76,2%; ОШ=1,21). При сравнении эзомепразола и рабепразола (5 исследований) существенных различий в эффективности эрадикационной терапии не найдено (78,7% против 76,7%; ОШ=0,90). У CYP2C19-быстрых метаболизаторов эзомепразол и рабепразол были более эффективны по сравнению ИПП первой генерации: ОШ=1,37. Выявленные преимущества эзомепразола и рабепразола в составе схем эрадикационной терапии обусловлены особенностями их антисекреторных эффектов.

Частота реинфицирования после эрадикации *H.pylori* невелика. По данным проспективного Бразильского исследования с участием 159 пациентов с язвенной болезнью желудка, она составила 1,8% в год (Silva F.M. et al., 2010). По данным китайских исследователей, частота реинфицирования составила 1% на человека в год (Lee Y.C. et al., 2012).

Таким образом, ранняя диагностика пренеопластических изменений СОЖ в настоящее время является одной из ключевых проблем гастроэнтерологии и важной задачей онкологического скрининга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Серологическая диагностика хронических *H.pylori*-ассоциированных заболеваний, основанная на определении пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин-17 и антител IgG к *H.pylori* способствует эффективному выявлению инфекции *H.pylori* и раннему обнаружению пренеопластических изменений СОЖ. Эрадикация *H.pylori* снижает риск развития атрофии слизистой оболочки и рака желудка.

Таким образом, ранняя диагностика пре- и неопластических изменений СОЖ в настоящее время является одной из ключевых проблем обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Совершенствование диагностики, профилактики и лечения

онкологических заболеваний различной локализации у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС подразумевает:

- динамическое наблюдение данного контингента, включающее:
 - ежегодную эндоскопию в режиме Zoom и NBI с обязательной биопсией из подозрительных очагов;
 - серологический мониторинг атрофии тела желудка и функциональной активности СОЖ («Biohit» «GastroPanel»);
 - контроль эффективности эрадикации *H.pylori* (не менее двух методов);
 - ежегодную рентгенографию желудка для исключения диффузного рака желудка;
- эффективную эрадикационную терапию *H.pylori*.

Литература

- Бардышева Н.А.* Информативность клинико-лабораторных показателей сыворотки крови в оценке эффективности лечения хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 23 с.
- Дехнич Н.Н., Захарова Н.В., Кузьмин-Крутецкий М.И. и др.* Резолюция экспертного совещания «Тактика ведения пациента с инфекцией *Helicobacter pylori*. От простого к сложному» // Клин. Микробиол. и антимикробная химиотер. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 176–180.
- Дрыгина Л.Б., Пояркова Н.А., Саблин О.А.* Клинико-лабораторная оценка эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – №2 - С. 27–32.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // РЖГГК. – 2012 – №1.
- Котелевец С. М.* Хронический атрофический гастрит и проблема скрининга предраковых изменений слизистой оболочки желудка: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2007. – 40 с.
- Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и др.* Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге // Экспер. и клин. гастроэнтер. – 2012. – № 8. – С. 18–23.
- Страчунский Л. С., Козлов С. Н.* Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск: Русич, 1998.
- Aydin A., Onder G.F., Akarca U.S. et al.* 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.
- Barrison A.F., Jarbe L.A., Weinberg M.D. et al.* Patterns of proton pump inhibitors in clinical practice // Am. J. Med. - 2001. – Vol.111. – P. 469–473.
- Brunner G., Athmann C., Schneider A.* Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease // Aliment Pharmacol Ther. –2012. – Vol. 36, N 1. – P. 37–47.
- Cassaro M., Rugge M., Gutierrez O. et al.* Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, N 6. – P.1431–1438.
- Fuccio L., Zagari R.M., Eusebi L.H. et al.* Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Reduce the Risk for Gastric Cancer? // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 151. – P. 121–128.
- Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J. et al.* Suboptimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. – P. 1473–1477.
- Gustavson L., Kaiser J.F. et al.* Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. Antimicrob Agents and Chemotherapy. – 1995. – Vol. 39, N 9. – P. 2078.
- 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.
- Kawai T., Fukuzawa M., Gotoda T., Moriyasu F.* Correlation of serum pep-sinogen with histological atrophy following successful *H.pylori* eradication // XXVth International Workshop on *H.Pylori*. – 2012. –P. 2.32.
- Kiyohira K., Yoshihara M., Ito M., Haruma K.* Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels // J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38. – P. 332–338.
- Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al.* The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention // Gut. – 2012. – Jun 14. [Epub ahead of print].
- Malanoski G.J., Eliopoulos G.M. et al.* Effect of pH variation on the susceptibility of *Helicobacter pylori* to three macrolide antimicrobial agents and temafloxacin. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 1993 Feb. – Vol. 12, N 2. – P. 131–3.
- McNicholl A.G.* Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection / Aliment Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 36, N 5.-P.414–425.
- Ming Fock K., Katelaris P.* Second Asia–Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. // J. of Gastroenterol. and Hepatol. – 2009. – Vol. 4. – P. 1587–1600.
- Malfertheiner P.* Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol.61. – P. 646–664
- Pezanoski J., Gunaratnam N., Cowen M.* Correct and incorrect dosing of proton pump inhibitors and its impact on GERD symptoms // Gastroenterol. – 2003. – Vol. 124 (suppl.). – P. 128.
- Poulsen A.H., Christensen S., McLaughlin J.K., et al.* Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study // Br. J. Can-cer. – 2009. – Vol. 100. – P. 1503–1507.

- Silva F.M.* Helicobacter pylori Reinfection in Brazilian Patients with Peptic Ulcer Disease: A 5-Year Follow-Up. // Helicobacter. – 2010. – Vol. 15. – P. 46–52.
- Sipponen P., Harkonen M., Alanko A. et al.* Diagnosis of atrophic gastritis from serum samples // Clin. Lab. – 2002. – Vol. 48. – P. 505–515.
- Sipponen P., Graham D.* Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. – P. 2–10.
- Stark R., Gerwig G., Pitman R. et al.* Letters in applied microbiology. – 1999. – Vol. 28 – P. 121–126.
- Sugano K.* Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. // Gut. – 2015 Sep. – Vol. 64, N 9. – P. 1353–67.
- 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.
- Tanaka G., Shigeta M., Komatsuzawa H. et al.* Effect of Clarithromycin on Pseudomonas aeruginosa Biofilms // Chemotherapy. – 2000. – Vol. 46, N.1. – P. 36–42.
- Tateda K., Ishii Y., Kimura S. et al.* 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.
- Vaananen H., Vauhkonen M., Helske T.* Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gaster histology and serum levels gastrin-17 and pepsinogen I a multicenter study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 885–891.
- William D.C., Wong B.C.Y.* American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. // Am J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 1808–1825.

2.3.2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Профилактика аденокарциномы пищевода

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одна из самых распространенных патологий встречающейся в различной степени у 30–50% населения и у 43% ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Важность диагностики, лечения и профилактики данного заболевания у последних обусловлена такими осложнениями ГЭРБ, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. Пищевод Барретта, обнаруживаемый у 1–6% в популяции и у 13% больных с рефлюкс-эзофагитом, относится к числу осложнений данного заболевания с наиболее высоким канцерогенным потенциалом, поскольку при этом существенно повышается риск развития аденокарциномы пищевода (Jonge P.J., Hvid-Jensen F., 2016). В последние годы пищевод Барретта определяется при наличии в пищеводе цилиндрического эпителия и диагностируется при определении кишечной метаплазии выше гастроэзофагеального перехода (Bennett C. et al., 2015).

В последние годы, в результате проведенных проспективных исследований риск аденокарциномы пищевода при пищеводе Барретта существенно уменьшился и составляет 0,12% в год. Это сравнимо с ежегодным риском рака легких у курильщиков (в 11 раз выше, чем у некурящих). Риск дисплазии высокой степени при пищеводе Барретта составляет 0,19% в год (Jonge P.J., Hvid-Jensen F., 2016).

В Российской Федерации заболеваемость злокачественными новообразованиями пищевода, подавляющее большинство из которых составляет рак, за период 2002–2012 г. возросла с 4,99 до 5,10 случаев на 100 000 населения. В Санкт-Петербурге с 2005 по 2013 г. (рис. 2.25) заболеваемость злокачественными новообразованиями пищевода, по данным отдела статистики МИАЦ Комитета по здравоохранению администрации города, находилась приблизительно на одном уровне (5,6–6,6 на 100 000 человек). В 2013 г. она составляла 6,4 на 100 000 человек.

В этой связи ранняя диагностика, профилактика и лечение пренеопластических изменений слизистой оболочки пищевода являются чрезвычайно важной проблемой современного здравоохранения. Особенно актуальна данная проблема у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, ввиду их высокого «онкогенного» потенциала.

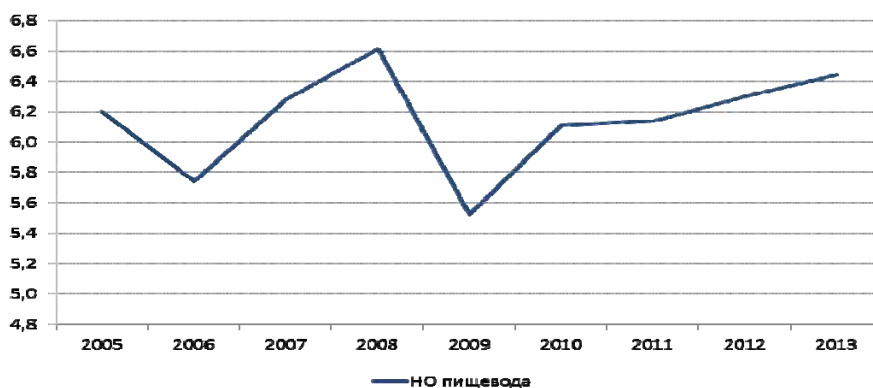


Рис. 2.25. Частота злокачественных новообразований пищевода в Санкт-Петербурге с 2005 по 2013 г. по данным отдела статистики МИАЦ Комитета по здравоохранению администрации города.

По нашим данным, частота встречаемости пищевода Барретта среди пациентов терапевтического и хирургического профиля в популяции Северо-Западного региона России, по данным эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, составляет 5,85%. Частота выявления аденокарциномы пищевода среди больных с пищеводом Барретта составляет 0,0004% в год (Саблин О.А. и др., 2013).

2.3.2.1. Этиология и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ГЭРБ является полиэтиологическим заболеванием, патогенез которого представлен на рис. 2.26 (в цветной вкладке).

Клинические проявления ГЭРБ в основном ассоциированы с восприятием пациентом изжоги, боли за грудиной, ощущения кома за грудиной или одинофагии (боли при глотании). Чувство боли очень важно для пациента, так как чаще всего именно оно обуславливает обращение к врачу, определяет выбор диагностических тестов, помогает при дифференциальной диагностике заболевания и определяет эффективность лечения.

Важнейшее значение в восприятии боли имеет висцеральная чувствительность. Известно, что тяжесть рефлюксного поражения слизистой оболочки пищевода (СОП) нарастает при увеличении экспозиции агрессивных факторов рефлюкса и снижении висцеральной чувствительности (Bredenoord A.J., 2012).

В патогенезе симптомов при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР) кислота играет ключевую роль. Рефлюкс приводит к прямой активации болевых рецепторов за счет диффузии кислоты через эпителий пищевода, особенно при нарушении функции слизистого барьера. Повышенная чувствительность пищевода к этим раздражителям может быть вызвана усилением активности периферических болевых рецепторов (висцеральная гиперчувствительность) и центральной сенсibilизацией нейронов спинного мозга. В то же время, нет четкой корреляции между эпизодами (ГЭР) и чувством изжоги по данным длительного рН-мониторинга.

Косвенная активация болевых рецепторов может произойти из-за растяжения или спазма стенок пищевода. Изжога, а не боль в груди, у здоровых лиц является наиболее характерным симптомом при растяжении пищевода. Присутствие газа в дополнение к жидкости увеличивает объем рефлюксата и, таким образом, степень расширения пищевода при ГЭР.

Воспалительные процессы в СОП имеют существенное значение в генезе симптомов ГЭРБ. Пепсин и трипсин рефлюксата при рН выше 4 увеличивают экспрессию протеаза-активируемых рецепторов (PAR2) на поверхности клеток плоского эпителия пищевода.

Воздействие кислоты на СОП увеличивает в ней экспрессию двух рецепторов: ваниллоидного рецептора 1 (TRPV1) и PAR2, что, в свою очередь, может привести к усилению секреции IL-8. Усиленная секреция IL-8 привлекает воспалительные клетки (нейтрофилы, Т-лимфоциты и др.). Серинпротеазы, продуцируемые нейтрофилами, также могут активировать PAR2, активация которых может вызвать расширение межклеточных пространств, освобождая доступ рефлюксата к хемочувствительным нервам. Эти нервы могут экспрессировать и активировать PAR2, вызывая ощущение изжоги (Altomare A. et al., 2013).

К основным рецепторам, участвующим в генезе симптомов ГЭРБ, относят: ваниллоидные рецепторы 1, кислоточувствительные ионные каналы (ASIC) и ионотропические пуриноцепторы (P2X). Они интегрируют множественные сигналы вследствие воспаления или повреждения тканей в один ноцицептивный ответ. Ваниллоидные рецепторы 1 (TRPV1) реагируют на кислоту, тепло и капсаицин. Кислоточувствительные ионные каналы (ASIC) реагируют на pH между 6 и 7. Рецептор реагирует на длительный ацидоз, проницаем для натрия, быстро инактивируется. Ионотропические пуриноцепторы (P2X) реагируют при снижении pH ниже 7. При низких значениях pH активация рецептора приводит к увеличению возбудимости нейронов.

В настоящее время обнаружено, что ваниллоидные рецепторы экспрессируются не только ноцицепторами, но и чувствительными нейронами систем блуждающего и тройничного нервов, в симпатических нервных сплетениях кишечника, мочевого пузыря, клетками некоторых структур ЦНС, а также клетками других тканей.

Риск появления аденокарциномы пищевода при пищеводе Барретта зависит от (Fitzgerald R.C. et al., 2014):

- наличия кишечной метаплазии ($\times 3$);
- наличия дисплазии низкой степени ($\times 5,67$);
- мужского пола ($\times 2$);
- курения ($\times 2$);
- увеличения длины сегмента пищевода Барретта.

Перенесенное ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской АЭС радиационное воздействие, безусловно, является неблагоприятным фактором в патогенезе ГЭРБ и таких ее осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. Данная проблема недостаточно изучена и практически не отражена в современной медицинской литературе.

2.3.2.2. Особенности диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пренеопластических изменений СОП

В настоящее время диагностика ГЭРБ продолжает оставаться для врачей нелегкой задачей, так как существуют ограничения в объективной оценке симптомов заболевания, в трактовке результатов эндоскопии и pH-мониторирования. В ряде случаев по-разному трактуются врачом и пациентом симптомы ГЭРБ, такие как изжога и чувство жжения за грудиной. Эндоскопия и суточная pH-метрия не обладают достаточной чувствительностью для того, чтобы рассматриваться в качестве «золотого стандарта» диагностики ГЭРБ (Dent J., 2010). В определенной степени трудности диагностики связаны со слабой корреляцией симптомов и эндоскопических проявлений заболевания.

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 с 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 с 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 симптомными формами, существуют малосимптомные (латентные) формы ГЭРБ.

В то же время, частые симптомы ГЭРБ увеличивают риск развития аденокарциномы пищевода. Так, частая, интенсивная изжога, регургитация более 20 лет увеличивают риск рака пищевода в 44 раза. В исследовании J.V. Taylor и соавт. (2010; 26 исследований случай-контроль) установлено, что симптомы ГЭРБ были сильно связаны (ОШ=4,92) с диагнозом пищевод Барретта, длинный сегмент (Gatenby P., Soon Y., 2014).

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. et al., 2001).

Многообразие пищеводных и внепищеводных клинических проявлений ГЭРБ в некоторых случаях существенно затрудняет её диагностику. Именно данный факт обуславливает широкий спектр диагностических методов, используемых для верификации ГЭРБ и ее осложнений.

Для диагностики ГЭРБ и ее осложнений используют:

- эзофагогастродуоденоскопию;
- длительное интраэзофагеальное рН-импеданс-мониторирование;
- эзофагеальную манометрию;
- рентгенологическое исследование пищевода;
- билиметрию;
- эндоскопическую ультрасонографию.

В 2004 г. на Объединенной Европейской неделе гастроэнтерологии в Праге группой экспертов по изучению пищевода Барретта были представлены рекомендации по совершенствованию эндоскопической диагностики пищевода Барретта (Sharma et al., 2006). Основной целью данных рекомендаций являются 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. 2.27, в цветной вкладке). Их использование позволяет оценить в динамике эффективность лечения пищевода Барретта.

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, 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. При этом, Роттердамская группа по изучению опухолей пищевода показала, что удвоение длины пищевода Барретта увеличивает риск развития аденокарциномы в 1,7 раза (Menke-Pluymers M.B. et al., 1993).

С целью улучшения визуализации и трактовки макроскопической картины, а также 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 применяют растворы Люголя, метиленового синего, индигокармина, толуидинового синего, уксусной кислоты.

Появление эндоскопии с высокой степенью увеличения (магнификационной эндоскопии) стало важным этапом в совершенствовании диагностики пищевода Барретта. Особенно результативным в диагностике пищевода Барретта оказалось комбинирование магнификационной эндоскопии с хромоэзофагоскопией. Сочетание увеличивающей эндоскопии с хромоэзофагоскопией уксусной кислотой (Guelrud M. et al., 2001), метиленовым синим (Endo T. et al., 2002), индигокармином (Sharma P. et al., 2003) позволило выявить несколько типов рельефа слизистой оболочки при пищеводном Барретте, характерных для пищевода, проксимальных отделов желудка и, что особенно важно, для специализированной кишечной метаплазии.

Все большее распространение в диагностике пищевода Барретта получает метод исследования слизистой оболочки пищевода в узком спектральном диапазоне – NBI-эндоскопия (narrow band imaging), особенно в сочетании с увеличением. Данный метод позволяет дифференцировать структуру слизистой оболочки по характеру сосудистого рисунка и выполнить прицельную биопсию без предварительного применения витальных красителей. По существу, это электронная хромоэзофагоскопия. Определяются различия сосудистого рисунка при воспалительных, метапластических и онкологических изменениях слизистой оболочки, что может значительно улучшить диагностику пищевода Барретта и ранних форм рака пищевода при первичном осмотре (Kara M.A. et al., 2005).

Одним из перспективных методов выявления в пищеводном Барретте злокачественных образований является флуоресцентная эндоскопическая диагностика. Она основана на преимущественном накоплении в злокачественной опухоли определенных веществ (фотосенсибилизаторов), которые под воздействием определенной длины волны светового спектра начинают усиленно флуоресцировать (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 выполняют с помощью зонда, который вводят в пищевод через канал эндоскопа во время эндоскопического исследования. В качестве зондирующего излучения используют свет ближнего инфракрасного диапазона низкой интенсивности. Оценка отраженного рассеянного света в двух плоскостях позволяет получить компьютерное изображение слизистой оболочки и подслизистого слоя с высокой разрешающей способностью (Poneros J.M. et al., 2001).

Известно, что результаты суточного рН-мониторирования не отражают выраженность клинической симптоматики и эндоскопических проявлений заболевания. Нормальные значения общего суточного времени с внутрипищеводным $\text{pH} < 4,0$ имеют 29% больных с ГЭРБ с эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности (Саблин О.А., 2004).

Длительная (24-, 48-часовая) рН-импедансометрия пищевода позволяет судить о частоте, продолжительности и выраженности гастроэзофагеального рефлюкса. Это исследование обеспечивает получение достоверной информации о связи рефлюксных симптомов с колебаниями внутрипищеводного рН. Метод импедансометрии 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 (желчных) рефлюксов. Метод основан на динамическом исследовании колебаний стенки органа в отличие от манометрии, при которой основным регистрирующимся параметром является сила сокращения стенки органа.

Наибольшей ценностью длительное интраэзофагеальное рН-импеданс-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. Исследование позволяет верифицировать кислый и некислый (желчный) ГЭР, определить тактику лечения ГЭРБ (рис. 2.28, в цветной вкладке).

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 длиной волны 453 нм. Сцинтиграфия же выявляет нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода и желудка, позволяет неинвазивно выявлять дуоденогастроэзофагеальные 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 лимфатических узлов, а также определять наличие патологических образований вокруг органа. При проведении эндоскопической сонографии аденокарцинома пищевода выявляется в 89% случаев, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов – 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 тест с ингибитором протонной помпы (ИПП). ИПП-тест имеет высокие показатели чувствительности от 78,0 до 98,8% при относительно невысокой специфичности 36,3–54,0% (Белялов Ф.И., 2011; Remes-Troche J., 2005). Тест с ИПП рекомендован в качестве этапа диагностики ГЭРБ во многих национальных руководствах (табл. 2.45).

Таблица 2.45

Показания и длительность эмпирической терапии ГЭРБ (ИПП-теста) согласно основным национальным руководствам

Название документа, год	Длительность теста	Показания к тесту с ИПП
American College of Gastroenterology, Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease (2013)	8 нед	Эмпирическая терапия с ИПП рекомендуется пациентам с классическими симптомами, без симптомов тревоги. Отрицательный результат терапии не исключает диагноз ГЭРБ. Пациентам с внепищеводными проявлениями сразу показана эндоскопия
Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (2010)	4 нед	Эмпирическая терапия назначается при жалобах на изжогу менее 6 мес и отсутствие в анамнезе эрозивного эзофагита. Рекомендован прием ИПП + алгинаты+итоприд. При неэффективности – проведение эндоскопии
Пятое Московское соглашение (НОГР, 2013)	7–10 дней	ИПП-тест в стандартных дозировках используется для диагностики ГЭРБ. Купирование симптома подтверждает связь с ГЭРБ. Сохранение симптома не позволяет отказаться от диагноза ГЭРБ.
Римские критерии III (2009)	2 нед стандартные дозы 1 раз в день + 2 нед двойные дозы	Рекомендовано эмпирическое назначение ИПП пациентам с отсутствием тревожных симптомов
Asia-Pacific Consensus (2008)	Минимум 4 нед	Рекомендовано эмпирическое назначение ИПП пациентам с отсутствием тревожных симптомов. Применяется только в первичном звене здравоохранения
Гштадское руководство по лечению ГЭРБ (2008)	От 4 до 8 нед	Эмпирическое лечение ИПП назначается врачом общей практики, если нет симптомов тревоги
Brazilian GERD Consensus Group (2010)	От 1 до 4 нед в зависимости от ИПП	Применяется с целью подтверждения диагноза
Gastroenterological Society of Australia (2011)	От 2 до 4 нед, высокие дозы ИПП	Рекомендовано для постановки диагноза у молодых лиц с длительными жалобами и без симптомов тревоги

Тест с ИПП не является сугубо диагностическим тестом, позволяющим верифицировать ГЭРБ. Но исчезновение жалоб пациента на фоне теста с ИПП делает диагноз ГЭРБ весьма вероятным и, что важно, определяет стратегию лечения данной патологии в плане эффективности кислотосупрессии.

Использование теста с ИПП (эмпирической терапии) позволяет верифицировать связь между ГЭРБ и возможными внепищеводными проявлениями заболевания, в определенной степени определить прогноз планируемой антирефлюксной хирургии. В конечном итоге данная тактика эмпирической терапии позволяет определить насколько сильна кислотозависимость заболевания (Саблин О.А., Ильчишина Т.А., 2013).

2.3.2.3. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Профилактика аденокарциномы пищевода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции

Ведущим направлением фармакотерапии ГЭРБ считается подавление секреции хлористо-водородной кислоты. Для этой цели используются ИПП. В Российской гастроэнтерологической ассоциации считают, что ИПП остаются препаратами выбора в лечении всех форм ГЭРБ и купировании изжоги. В руководстве Американского колледжа гастроэнтерологии 8-недельный курс ИПП является терапией выбора для облегчения симптомов и лечения эрозивного эзофагита (Katz P.O. et al., 2013).

Снижение неопластических рисков при ГЭРБ у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в значительной степени определяется эффективным лечением пищевода Барретта. К сожалению, лечение пищевода Барретта является трудной задачей. Проспективные исследования не выявляют однозначных преимуществ медикаментозного, эндоскопического или хирургического методов лечения.

По результатам длительного (5,2 года; n=540) мультицентрового проспективного когортного исследования F. Kastelein и соавт. (2013) использование ИПП при пищеводе Барретта на 75% снижает риск прогрессирования опухолевой прогрессии у пациентов с пищеводом Барретта, независимо от возраста, пола, длины ПБ, эзофагита, гистологии, а также использования других лекарств. Использование ИПП в течение 90% времени наблюдения было связано с более низким риском опухолевой прогрессии (возникновение аденокарциномы или дисплазии высокой степени), чем применение ИПП менее 90% от времени наблюдения. Дозы ИПП не влияют на риск опухолевой прогрессии.

Нами проведено исследование по сравнению отдаленных результатов лечения кишечно-клеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода при пищеводе Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: эпизодическим, курсовым, постоянным приемом омепразола (ОМ) или аргоно-плазменной коагуляцией слизистой оболочки пищевода (Sablin O.A. et al., 2015).

Проспективное исследование-случай-контроль проводилось в течение 8–10 лет. В исследование были включены 107 больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с гистологическими признаками цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки дистального отдела пищевода по кишечному типу. Всем больным в период исследования проведено суточное рН-импеданс-мониторирование (ZepHr, Sandhill Scientific) вне лечения. 96 пациентов закончили исследование.

I группа больных (23 человека) принимала ОМ по требованию (3–12 раз в месяц) при возникновении симптомов ГЭРБ.

II группа (26 человек) принимала ОМ курсами 1 мес в квартал.

III группа (25 человек) принимала ОМ постоянно. ОМ принимали в стандартной суточной дозе 40 мг.

В IV группу больных (22 человека) вошли больные с ГЭРБ, перенесшие аргонно-плазменную коагуляцию и по требованию принимавшие ОМ (3–12 раз в 1 мес) при возникновении симптомов ГЭРБ.

По тяжести рефлюкс-эзофагита в группах обследованных больных не было выявлено достоверных различий. Всем больным ежегодно проводили эндоскопическое исследование в режиме NBI с увеличением (80) и гистологическим исследованием множественных биоптатов слизистой оболочки пищевода. Протяженность зоны метаплазии оценивали по Пражским критериям.

Течение рефлюкс-эзофагита оказалось постепенно прогрессирующим в группах больных, принимающих ОМ по требованию, курсами или перенесших аргонно-плазменную коагуляцию слизистой пищевода (рис. 2.29). Только в группе пациентов, принимающих ОМ постоянно, через 8–10 лет отсутствовали признаки рефлюкс-эзофагита.

Наиболее эффективной терапия пищевода Барретта оказалась у больных, принимающих ОМ постоянно (рис. 2.30), в 24,0% случаев наблюдалась достоверная ($p < 0,05$) регрессия кишечной метаплазии, но при сохранении желудочной метаплазии. На фоне курсового приема ОМ исчезновение кишечной метаплазии наблюдалось значительно реже в 4,0% случаев, в то время как при приеме ОМ по требованию и после аргонно-плазменной коагуляции слизистой оболочки пищевода подобных случаев не наблюдали.

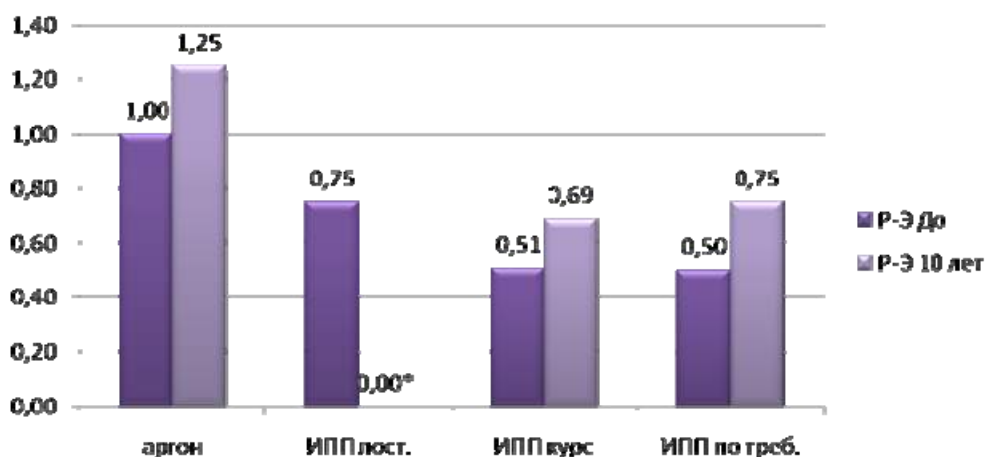


Рис. 2.29. Тяжесть рефлюкс-эзофагита по Лос-Анджелесской классификации у обследованных больных (среднее значение в группах).

* $p < 0,05$, уровень значимости различий.

Р-Э До – тяжесть рефлюкс-эзофагита до лечения;

Р-Э 10 лет – тяжесть рефлюкс-эзофагита после 8–10 летнего лечения.

Протяженность зоны метаплазии не изменилась в группах больных, принимающих ОМ по требованию, курсами или постоянно и увеличилась у 23,2% больных, перенесших аргонно-плазменную коагуляцию слизистой оболочки пищевода. В группе больных, принимающих ОМ постоянно, с неэффективным лечением пищевода Барретта чаще выявлялись: ночные симптомы (67,1% против 32,8%; $p < 0,05$), ночные гастроэзофагеальные

рефлюксы, по данным рН-импедансометрии (79,3% против 47,1%; $p < 0,01$), не кислые ГЭР (83,1% против 28,3%; $p < 0,01$), ночные апноэ (61,5% против 31,5%; $p < 0,05$).

Значимых нежелательных явлений на фоне длительного приема ОМ в виде инфекций, гипокальциемии, гипомагнемии, нарушения всасывания железа и витамина В₁₂ не наблюдалось. Не было выявлено случаев появления дисплазий слизистой оболочки пищевода или развития аденокарциномы пищевода.

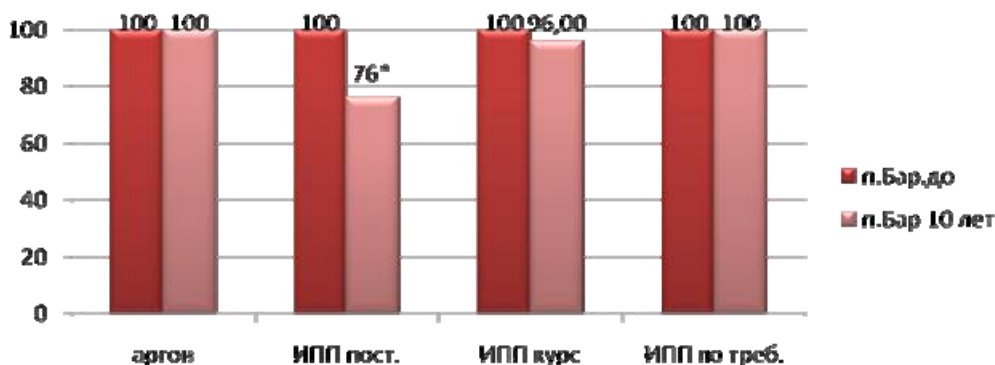


Рис. 2.30. Частота выявления пищевода Барретта у обследованных больных после различных вариантов лечения.

* $p < 0,05$, уровень значимости различий.

п.Бар. до – частота выявления пищевода Барретта до лечения;

п.Бар. 10 лет – частота выявления пищевода Барретта после 8–10 летнего лечения.

Таким образом, постоянный длительный прием омепразола или другого ИПП в стандартной суточной дозе является наиболее эффективным и безопасным вариантом лечения рефлюкс-эзофагита при ГЭРБ и цилиндроклеточной метаплазии по кишечному типу при пищеводе Барретта, в том числе и у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Ночные, не кислые ГЭР и симптомы ГЭРБ и являются критериями неэффективного лечения пищевода Барретта.

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 считают 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. Для восстановления угла Гиса муфта фиксируется к ушитым ножкам диафрагмы. Эта муфта с восстановленным эзофагокардиальным углом, а также уменьшенное отверстие в диафрагме препятствуют в дальнейшем обратному забросу желудочного содержимого в пищевод.

В настоящее время чаще применяется фундопликация по Nissen. В тех случаях, когда выполнение полной фундопликации невозможно, обычно ограничиваются более простой операцией – передней фундопликацией по Doq, заключающейся в фиксации свода желудка к стенке пищевода и левой ножке диафрагмы. К сожалению, в подавляющем большинстве случаев достигаемый положительный результат носит временный характер, после чего гастроэзофагеальный рефлюкс восстанавливается. Часть хирургов для решения этой проблемы предпочитают операции, направленные на резекцию «барреттовской» зоны пищевода с наложением антирефлюксных анастомозов.

При наличии малигнизации с изъязвлением, мультифокальным ростом или инвазией осуществляются резекции пищевода, нередко с кардиальным отделом желудка, в зависимости от распространенности процесса.

Ведение пациентов с пищеводом Барретта предусматривает не только комплексное лечение, но и динамическое наблюдение. Периодичность эндоскопии и биопсии при пищеводном Барретте определена в национальных руководствах (Американского колледжа гастроэнтерологии – ACG, Американской ассоциации гастроэнтерологов – AGA, Британского общества гастроэнтерологов – BSG) (табл. 2.46).

Таблица 2.46.

Степень дисплазии	ACG (2008)	AGA (2011)	BSG (2013)
Нет дисплазии	1 раз в 3 года	1 раз в 3–5 лет	<3 см 1 раз в 3–5 лет >3 см 1 раз в 3–5 лет
Неопределенная	ИПП 6 мес		ИПП 6 мес
Дисплазия низкой степени	через 6 мес, затем 1 год	через 6–12 мес.	через 6–12 мес.
Дисплазия высокой степени	Если без лечения 1 раз в 3 мес	если без лечения 1 раз в 3 мес	Лечение

Таким образом, ГЭРБ в силу широкой распространенности и наличия таких осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, является актуальной проблемой у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Чрезвычайно важным в этой связи является знание специалистами современных подходов к диагностике, лечению и профилактике гастроэзофагеального рефлюкса и его осложнений.

Литература

- Белялов Ф.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. – 23 с.
- Саблин О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и её внепищеводные проявления: клиничко – диагностическое значение двигательных дисфункций верхних отделов пищеварительного тракта: Авт. дис. д-ра мед. наук. –Спб., 2004. – 41 с.
- Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Клиническое значение теста с ингибитором протонной помпы (ИПП-теста) в гастроэнтерологии // Рос. мед. журн. – 2013. – №13. – С.719–723.
- Саблин О.А., Радыш К.В., Эллиниди В.Н. и др. Частота выявления пищевода Барретта в Северо-западном регионе России // Актуальные вопросы внутренних болезней: Сб. науч. трудов.- СПб.: ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России, ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013.- С. 119.
- Altomare A. Gastrointestinal sensitivity and gastroesophageal reflux disease // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2013. – Vol. 1300. – P. 80–95.
- Bennett C., Moayyedi P., Corley D.A. et al. BOB CAT: A Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia // AmJGastroenterol. – 2015. – Vol. 110, N 5. – P. 662–682.
- Boeckxstaens G., El-Serag H.B., Smout A.J., Kahrilas P.J. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future/ Gut. 2014. – Vol. 63, N 7. – P.1185–1193.
- Bredenoord A.J. Mechanisms of Reflux Perception in Gastroesophageal Reflux Disease: A Review// Am.J.Gastroenterol. – 2012 Jan. – Vol.107, N 1. – P. 8–15.
- Dent J., Vakil N., Jones R. et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study// Gut. – 2010. - Vol.59. – P. 714–721.
- Endlicher E, Knuedel R, Hauser Tetal. Endoscopic fluorescence detection of low and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation. // Gut. – 2001. – № 48. – P. 314–319.
- Endo T, Awakawa T., Takahashi H. et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy // Gastrointest Endosc. – 2002. – Vol. 55, N 6. – P. 641–647.
- Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus // Gut. – 2014 Jan. – Vol. 63, N 1. – P. 7–42.

- Gatenby P., Soon Y.* Barrett's oesophagus: Evidence from the current meta-analyses // *World. J. Gastrointest Pathophysiol.* – 2014. – Vol. 15, N 5(3). – P.178–187.
- 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.
- Guelrud M, Herrera I, Essesfeld H. et al.* Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus // *Gastrointest Endosc.* – 2001. – Vol. 53, N 6. – P. 559–565.
- Jonge P.J., Hvid-Jensen F.* Barrett's oesophagus: size does matter. // *Gut.* – 2016. – Vol. 65, N 2. – P.189–190.
- Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W. et al.* Proton Pump Inhibitors Reduce the Risk of Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013 Apr. – Vol. 11, N 4. – P. 382–388.
- 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.
- Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013 Mar. – Vol. 108, N 3. – P. 308–328.
- Manabe N., Haruma K., Hata J. et al.* 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.
- Menke-Pluymers M.B., Hop W.C., Dees J. et al.* 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.
- 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.
- Poneros J.M., Terney G. J.* Diagnosis of displazia in Barrett oesophagus using optical coherence tomography // *Gastrointestinal endoscopy.* – 2001. – N 53. – P. 3420.
- Remes-Troche J.M., Carmona-Sánchez R., Soto Pérez J.C. et al.* Utility of rabeprazole as a diagnostic test in non-erosive gastroesophageal reflux disease // *Rev. Gastroenterol. Mex.* – 2005. – Vol.70, N 3. – P. 276–283.
- Sablin O.A., Mikhaleva K.V., Ilchishina T.A., Gvintovkina T.O.* Prognosis of Barrett's esophagus treatment efficacy // *Neurogastroenterol. & motil.* – 2015. – Vol. 27. – P.96–97.
- Sharma P.* 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.
- Sharma R., Weston A.R., Topalovski M. et al.* Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus // *Gut* – 2003. – N 52. – P. 24–27.
- Vakil N., Veldhuyzen van Zanten S., Kahrilas P. et al.* 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.

2.3.3. Состояние микробиоты кишечника и дисэлементозы у больных с хроническим панкреатитом

Опыт длительного динамического наблюдения за состоянием здоровья граждан, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (Алексанин С.С. и др., 2011), свидетельствуют о том, что болезни органов пищеварения в структуре заболеваемости занимают третье место и составляют 11%. В последние годы отмечается неуклонный рост болезней органов пищеварения среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС, превышающий общероссийские показатели почти в 2 раза.

К числу возможных причин, определивших высокую заболеваемость хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта среди ликвидаторов, следует отнести сочетание различных неблагоприятных факторов, сопутствующих противоаварийным работам, включая малые дозы радиации, физическое перенапряжение, психоэмоциональный стресс, воздействие некоторых химических соединений, изменение режима труда, отдыха и питания во время аварийных работ, а также социально-психологическую напряженность, связанную с получением льгот после окончания работ, частое употребление алкогольных напитков и табакокурение. Большинство из указанных неблагоприятных воздействий, хотя и не являются этиологическими факторами, но могут быть с полным основанием отнесены к факторам риска возникновения и прогрессирования патологических процессов со стороны органов пищеварения.

Отдаленная радиационная патология пищеварительного тракта может развиваться в результате воздействия внешних источников радиации и инкорпорации радионуклидов, для

которых ЖКТ является одним из важнейших путей поступления и экскреции из организма. Тонкая кишка – наиболее радиочувствительный отдел желудочно-кишечного тракта. При дозе 45 Гр осложнения составляют 1–5%, при дозах 50–60 Гр – до 60%. При дозах 30 Гр наступает атрофия слизистой оболочки, нарушается адсорбция витамина В₁₂. У лиц, подвергающихся низкоинтенсивному профессиональному облучению, развиваются отчетливые дисбиотические изменения, заключающиеся в снижении количества анаэробных микроорганизмов (бактероидов, пептострептококков, фузобактерий, лакто- и бифидофлоры).

Кроме того, как было отмечено выше, ликвидация последствий аварий осуществляется в сложных условиях, представляющих угрозу для жизни и здоровья, и предполагает повышенную физическую, психологическую нагрузку, воздействие физических и химических факторов, что может привести к развитию хронического стресса и снижению трудоспособности. Одним из последствий стрессовых воздействий на организм человека является изменение микрофлоры кишечника и ассоциированного с ними нарушения проницаемости кишечной стенки. В результате возникает диспропорция в поступлении биологически активных веществ, микроэлементов, продуцируемых микроорганизмами, в организм человека и нарушение нормального функционирования его органов и систем. На сегодняшний день считается, что именно микрoэкологические изменения в организме человека являются запускающим механизмом подавляющего большинства патологических процессов, и существует столько вариантов дисбаланса микробиоценозов человека, сколько известно нозологических форм заболеваний (Шендеров, 1998). Поэтому микрoэкологический статус человека, точнее, поддержание его гомеостаза, является необходимым условием стабильного функционирования всех его органов и систем.

Состояние кишечной микробиоты тесно связано с балансом различных метаболитов, витаминов, микро- и макроэлементов в организме человека, поскольку микроорганизмы в составе микрофлоры кишечника активно участвуют в их производстве и всасывании через кишечную стенку.

Нами выдвинуто предположение о существовании и обратной взаимосвязи, о влиянии недостатка некоторых макро- и микроэлементов в организме человека на функционирование нормальной кишечной микрофлоры. Следует также отметить, что дефицит некоторых биоэлементов в организме человека, в частности, металлов, может быть связан с повышенным их потреблением микроорганизмами в составе микробиоты кишечника.

В настоящее время установлено, что для нормального функционирования кишечной микробиоты необходим сбалансированный состав макро- и микроэлементов (Громова О.А. и др., 2013). При этом имеет значение как дефицит, так и избыток эссенциальных макро- и микроэлементов, а также увеличенное содержание токсичных веществ. Это дает возможность предположить факт существования взаимосвязей между состоянием нормофлоры кишечника и биоэлементным составом организма (концентрации цинка, марганца, магния), а также об ингибировании роста нормальной микрофлоры кишечника некоторыми токсичными микроэлементами. Также имеются данные о способности некоторых микроорганизмов утилизировать многие органические отходы и даже тяжелые металлы (Калюжин В.А., 2009)

Обобщенные данные о влиянии эссенциальных и токсичных макро- и микроэлементов на некоторые микроорганизмы в составе микробиоты кишечника представлены в табл. 2.47.

Влияние микроэлементов на рост кишечной микробиоты

Микро-элемент	Зависимый фермент	Функция (биохимический процесс)	Биологическая роль	Наличие фермента у микроорганизмов позитивной флоры
Марганец (Mn)	Аскорбат 6-фосфат лактоназа (ulaG)	Возможность использовать L-аскорбиновую кислоту в качестве единственного источника углерода в анаэробных условиях роста	Усвоение микробиотой витамина С	<i>S. faecalis</i> , <i>E. coli</i>
Магний (Mg)	Аргинин-декарбоксилаза (speA)	Дегградация аминокислот, детоксикация	Выживание нормофлоры кишечника	<i>E. coli</i>
То же	4-гидрокси-треонин-фосфат дегидрогеназа (pdxA)	Метаболизм витамина В ₆ , поддержка усвоения витамина В ₆	Выживание нормофлоры кишечника	То же
- " -	Пиридоксаль-фосфатаза / фруктоза 1,6-дифосфат-фосфатаза (ybhA)	Метаболизм витамина В ₆ , поддержка усвоения витамина В ₆	Выживание нормофлоры кишечника	- " -
- " -	Пиридоксаль-фосфатаза (Cof)	Утилизация макро- и микроэлементов (углерода, серы, селена и др.) из различных источников, детоксикация	Устойчивость позитивной флоры к антибиотикам, уменьшение формирования токсических форм	- " -
- " -	Альфа-D-глюкоза-1-фосфатаза (yihX)	Метаболизм углеводов, энергетический метаболизм бактериальной клетки	Выживание нормофлоры кишечника	- " -
- " -	ГТФ-цикло-гидролаза II (ribA)	Первый шаг биосинтеза рибофлавина (витамина В ₂)	ФАД-зависимые ферменты вовлечены в широкий круг процессов выживания клеток микробиоты	Все представители нормофлоры кишечника: <i>E. coli</i> , <i>S. Faecalis</i> , <i>L. Acidophilus</i> , <i>L. Helveticus</i> (штаммы DSM)
Цинк (Zn)	ГТФ-цикло-гидролаза II (ribA)	То же	То же	То же
То же	4 – гидрокситреонин-фосфат дегидрогеназа (pdxA)	Превращение 4-фосфогидрокситреонина в 3-амино-1-гидроксиацетон-1-фосфат	Биосинтез витамина В ₆ , необходимого для роста бактерий позитивной флоры	<i>E. coli</i>
Кадмий (Cd)		Нарушает обмен витамина В ₁ , снижает усвоение цинка, меди и железа, активизирует выведение кальция.	Ингибирует рост микроорганизмов в составе нормофлоры кишечника	Все представители нормофлоры кишечника

Как было указано выше, микробиота кишечника представляет собой мощный метаболический конвейер. Микробы постоянно работают: осуществляют гидролиз клетчатки, белков, жиров, крахмала, деконъюгацию желчных кислот, синтез витаминов группы В, С, аминокислот, холестерина, мочевой кислоты, органических кислот. Естественно, для этого необходим мощный ферментативный аппарат. Таким образом, можно предположить, что недостаток эссенциальных макро- и микроэлементов, таких как цинк, магний, марганец, которые являются активными центрами различных ферментов микроорганизмов в составе нормофлоры кишечника, отрицательно влияет на рост нормофлоры кишечника и способствует росту условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Таким образом, можно говорить о формировании своеобразного «микробно-биоэлементного» комплекса.

В настоящее время клинической практикой доказана патогенетическая взаимосвязь состояния микробиоценоза кишечника не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такими как воспалительные заболевания кишечника, рак кишечника, но и с различными метаболическими нарушениями, ожирением, атеросклерозом, НТГ, СД 2-го

типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, бронхиальной астмой, экземой, пиелонефритом и мочекаменной болезнью, гепатитом и желчнокаменной болезнью.

Несмотря на накопленную научным сообществом информацию о качественном и количественном составе кишечной нормофлоры, её функциях, изменениях при некоторых патологических состояниях и вклад в развитие заболеваний человека, на сегодняшний день всё же нет четких референсных значений нормальной микрофлоры кишечника, а работы, связанные с ролью микробиоты в развитии различных патологических состояний, носят больше описательный характер. Несомненно, новые методики, позволившие значительно расширить представления о кишечной микробиоте, появились совсем недавно, и чем больше будет научных работ, посвященных изучению кишечной микрофлоры, тем лучше для развития медицины и науки в целом.

Среди основных заболеваний ЖКТ, в этиопатогенезе которых значима роль нарушения микрофлоры кишечника, острые кишечные инфекции (нарушения микрофлоры в данном случае – этиологический фактор патологии), а также основные хронические заболевания ЖКТ: хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, цирроз печени, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, антибиотико-ассоциированные диареи, мукозиты, обусловленные химиотерапией и радиационной терапией.

Хронический панкреатит (ХП) – хроническое воспалительно-дистрофическое заболевание поджелудочной железы продолжительностью более 6 мес., характеризующееся прогрессирующим течением с замещением ее экзокринной и эндокринной ткани фиброзной тканью с постепенным развитием внешнесекреторной (экскреторной) и внутрисекреторной (инкреторной) недостаточности. Хронический панкреатит (ХП) является распространенным заболеванием и составляет 5–10% от всех заболеваний органов пищеварения. Чаще болеют мужчины (Бацков С.С. и др., 2014). Среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС ХП является часто встречающейся патологией ЖКТ. По данным ряда исследований (Dominguez-Munoz J.E., 2011), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) встречается у 40% больных ХП и является одной из наиболее частых причин, приводящих к недостаточной эффективности ферментной заместительной терапии.

Как было отмечено выше, в последние годы проведен ряд исследований по выявлению особенностей состояния кишечной микробиоты при различных патологиях и заболеваниях. Однако работ, посвященных оценке состояния микробиоты кишечника, а также изучению взаимодействия между макро- и микроэлементами и состоянием микробиоты кишечника у пациентов с хроническим панкреатитом, в доступной литературе нами не выявлено.

Эти данные свидетельствуют об актуальности оценки состояния микробиоты кишечника и дисэлементозов с помощью самой современной технологии у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, страдающих ХП, что будет способствовать пониманию формирования звеньев патогенеза рассматриваемой патологии, и следовательно, поможет в определении тактики лечения пациентов.

Современные представления о микробиоте кишечника

На сегодняшний день трудно недооценивать роль бактерий в жизни и здоровье человека. По мнению ряда авторов, на долю бактерий приходится от 50 до 90% от всей биомассы нашей планеты (Добрецов Н.Л., 2005). За последние десятилетия в медицине утвердилось положение, согласно которому микробиологическая система человека рассматривается как одна из важнейших систем, ответственных за поддержание его

здоровья. Микрoэкологическая система человека, которую также называют нормальной микрофлорой или микробиотой, представляет собой филогенетически сложившуюся интегративную систему микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной их биотоп. Термин микробиота или микробиом впервые был введен Д. Ледербергом и формально определяется как совокупность микроорганизмов, их генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши (Lederberg J., McCray A., 2001).

По современным представлениям микробиота организма человека рассматривается как ещё один «невидимый орган», покрывающий в виде тончайшей биопленки кожу и слизистые оболочки человека (Осипов Г.А., 2003). До настоящего времени считалось, что общая численность бактерий у взрослого человека составляет 10^{15} клеток (сто миллиардов) клеток микроорганизмов. Это число в 10 раз превышает число собственных клеток организма - хозяина, т.е. человеческих. Однако эти данные, приведенные Т. Лаки (Luckey T.D., 1972), считаются на сегодняшний день ошибочными. По новым результатам соотношение количества человеческих и бактериальных клеток составляет 1:1,3 с большим разбросом. Организм человека насчитывает около 30 триллионов клеток, а бактериальных клеток в его организме содержится 39 триллионов (Sender R. et al., 2015). Общая масса всех микроорганизмов, колонизирующих органы и ткани человека, равняется примерно 4 кг, что составляет 5–8% от массы тела. Ведущими микробиоценозами являются кишечник (общая площадь – 200–300 м²), урогенитальный тракт, легкие (80 м²) и кожа (2 м²). (Ткаченко Е.И., Суворов А.И., 2009). Микрофлора желудочно-кишечного тракта составляет в массе 1–1,5 кг живых бактерий. Общий геном бактерий ЖКТ насчитывает 400 000 генов, что в 12 раз превышает количество генов человека. Неудивительно, что именно микробиоценозу кишечника исследователи уделяют наиболее пристальное внимание. Именно о микробиоте желудочно-кишечного тракта говорят как о своеобразном экстракорпоральном органе, имеющем важное значение для поддержания оптимального гомеостаза и эндоэкологического статуса макроорганизма (Захарченко М.П. и др., 2008). Таким образом, делается вывод о формировании единой, целостной, способной к саморегуляции экологической системы «организм человека – микрофлора (эндоэкосистема) – окружающая среда».

В настоящее время выделяют *полостную* микрофлору кишечника, которая локализуется в просвете кишечника, и так называемую мукозную микрофлору, которая колонизирует кишечник в виде биопленок, плотно связанных со слизистым слоем. Мукозная флора располагается в несколько слоев: в пристеночном слое слизи – ячейках глкокаликса, представляющего собой мукополисахаридную плотную структуру на поверхности кишечного эпителия, и на базолатеральной поверхности энтеро-, колоноцитов, имеющих специфические рецепторы, к которым адгезируются определенные виды микробов. Происходит формирование микробно - тканевого комплекса (МТК), который имеет сложные регуляторные связи с другими системами организма. МТК образуют микроколонии бактерий, слизь, слизистая оболочка, подслизистый аппарат. В пределах МТК происходит постоянный обмен генетическим материалом, регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов, плазмидами, в результате чего микроорганизмы приобретают рецепторы и другие антигены, присущие хозяину, и наоборот (феномен взаимной молекулярной мимикрии).

На сегодняшний день в РФ нормативным актом, определяющим качественный и количественный состав микрофлоры кишечника, а также отклонения от нормы и рекомендации ведения больных с дисбактериозом кишечника, является отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003), утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ №231 от 9 июня 2003 г. Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстой кишки у здоровых людей, а также степени микробиологических нарушений при дисбактериозе кишечника в соответствии с этим документом представлены в табл. 2.48, 2.49 соответственно.

Таблица 2.48

Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстой кишки у здоровых людей (КОЕ/г фекалий)

Виды микроорганизмов	Возраст, годы		
	< 1	1–60	> 60
Бифидобактерии	$10^{10} - 10^{11}$	$10^9 - 10^{10}$	$10^8 - 10^9$
Лактобактерии	$10^6 - 10^7$	$10^7 - 10^8$	$10^6 - 10^7$
Бактероиды	$10^7 - 10^8$	$10^9 - 10^{10}$	$10^{10} - 10^{11}$
Энтерококки	$10^5 - 10^7$	$10^5 - 10^8$	$10^6 - 10^7$
Фузобактерии	$<10^6$	$10^8 - 10^9$	$10^8 - 10^9$
Эубактерии	$10^6 - 10^7$	$10^9 - 10^{10}$	$10^9 - 10^{10}$
Пептострептококки	$<10^5$	$10^9 - 10^{10}$	10^{10}
Клостридии	$\leq 10^3$	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$
E. coli типичные	$10^7 - 10^8$	$10^7 - 10^8$	$10^7 - 10^8$
E. coli лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
E. coli гемолитические	0	0	0
Другие условнопатогенные энтеробактерии < * >	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
Стафилококк золотистый	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный эпидермальный)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода Candida	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Неферментирующие бактерии < ** >	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	10^4

* – представители родов Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Serratia, Proteus, Morganella, Providencia, Citrobacter и др.

** – Pseudomonas, Acinetobacter и др.

Эти данные основаны на классических микробиологических исследованиях кала человека. Однако современные методы выявления микроорганизмов не только расширили понимание о кишечной микробиоте, но и опровергли мнение о доминирующей роли бифидобактерий. На сегодняшний день доказано, что содержание эубактерий, клостридий и актиномицет на порядок больше, чем бифидобактерий. Поэтому надо стремиться, чтобы новые представления о кишечной микробиоте, основанные на современных методах исследования, являлись не только достоянием научного сообщества, но и активно использовались в практической медицине.

На сегодняшний день существуют следующие методы исследования микробиоты кишечника. Для диагностики СИБР используют культуральный метод – посев аспирата из тонкой кишки (прямой метод) и различные дыхательные тесты (косвенный метод), основанные на определении продуктов метаболизма кишечных бактерий в выдыхаемом воздухе. Для определения микробного пейзажа в толстой кишке используется также культуральный метод – бактериологическое исследование кала. Однако классические биологические подходы не позволяют определить видовой состав отдельных микробиоценозов, представляющих интерес исследователей, из-за большого количества видов, составляющих отдельный микробиом, а также невозможности культивировать до 99% бактерий на Земле. Кроме того, эти методы не позволяют представить целостную картину микробиома со сложными метаболическими взаимосвязями между микроорганизмами внутри сообщества.

Степени микробиологических нарушений при дисбактериозе кишечника

Возраст	Характер изменений
I степень микробиологических нарушений	
Дети младше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^9 – 10^8 КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 – 10^4 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
Дети старше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^8 – 10^7 КОЕ/г, лактобактерий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
В возрасте до 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 - 10^6 КОЕ/г, лактобактерий до 10^6 - 10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 - 10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 - 10^{10} КОЕ/г
В возрасте старше 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 – 10^6 КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 – 10^4 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
II степень микробиологических нарушений	
Дети младше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^8 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^4 КОЕ/г и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
Дети старше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
В возрасте до 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
В возрасте старше 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^6 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^4 КОЕ/г и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
III степень микробиологических нарушений	
Дети младше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^8 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^4 КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше
Дети старше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше
В возрасте до 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше
В возрасте старше 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^6 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^4 КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше

Существенно расширить понимание филогенетического состава микробиоты, в том числе количественного, позволило развитие с 1990-х годов молекулярных методов изучения бактерий, опирающихся на их генетическую информацию. Получила развитие наука «метагеномика» – раздел молекулярной генетики, в котором анализируются материалы, полученные из некультивированных образцов в результате изучения генов и генома живых организмов.

В основе метагеномных исследований лежат современные методы высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК, т.е. определения её нуклеотидной последовательности. В результате секвенирования перекрывающихся участков ДНК, получают последовательности участков генов, целых генов и даже полных геномов организмов.

Первая работа по метагеному кишечника человека была опубликована в 2006 г. (Gill S. R. et al., 2006). Фундаментальным событием в развитии метагеномики человека стало создание двух крупнейших консорциумов по изучению микробиоты человека: MetaHIT (Metagenome of

Human Intestinal Tract) в Европе и HMP (Human Microbiome Project) в США. Первые работы этих сообществ стали фундаментом для дальнейших исследований во многих странах мира (Nelson K.E. et al., 2010; Qin J. et al., 2010).

С 2010 года масштабное исследование метагенома человека наметилось и в России. Российский Метагеномный проект — это консорциум ведущих российских медицинских, биологических и аналитических центров, деятельность которого направлена на исследование биологических сообществ (биоты), населяющих организм человека. Цель первого этапа исследования: охарактеризовать состав биоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерной для жителей различных территорий РФ, в норме и при патологиях и оценить возможный вклад микроорганизмов, колонизирующих различные отделы ЖКТ, в развитие ряда его патологических состояний (metagenom.ru).

Следует отметить, что перечисленные методы отражают состояние просветной микрофлоры кишечника, тогда как особый интерес представляет состояние пристеночной кишечной микробиоты.

Перспективным методом оценки состояния кишечной микрофлоры является метод газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Это надежный количественный экспресс-метод диагностики дисбактериозов и определения возбудителей инфекции. Метод масс-спектрометрии микробных маркеров основан на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стерина) непосредственно в клиническом материале. В этом принципиальное отличие метода, придающее ему качественно новое свойство – возможность разложения суперпозиции всего пула микробных маркеров, что позволяет оценить вклад от каждого из сотен видов микроорганизмов, которые обитают, например, в кишечнике. Бактериям свойственно большое разнообразие жирных кислот и альдегидов. В настоящее время их насчитывают более 250. В организме человека их всего около 25. Это обстоятельство определяет возможность родового или видового анализа инфекций и дисбиозов на преобладающем фоне биологической жидкости непосредственно в клиническом материале.

К настоящему времени состав жирных кислот большинства микроорганизмов изучен, показана его воспроизводимость, доказана их родо- и видоспецифичность (Stead D.E. et al., 1997; Beloborodova N.V., Osipov G.A., 2000). Метод детектирования микроорганизмов по жирнокислотным маркерам сходен с генетическим анализом (полимеразная цепная реакция, определение последовательности нуклеотидов 16sРНК и пр.), поскольку состав жирных кислот (ЖК) детерминирован в ДНК и воспроизводится путем репликации участка генома транспортными РНК и последующего синтеза ЖК в митохондриях по матричным РНК, т.е. профиль ЖК так же консервативен, как и строение ДНК. Для отнесения маркеров к конкретным микроорганизмам, наряду с авторскими данными (740 штаммов микроорганизмов), использована база данных (2000 штаммов) прибора Шерлок (MIDI Inc, Delaware, USA) для хроматографической идентификации микроорганизмов по жирным кислотам.

Обнаруженный в результате систематических исследований гомеостаз микробных маркеров в крови (Белобородова Н.В., Осипов Г.А., 1999, Осипов Г.А. и др., 2003) и адекватность его профиля составу кишечной микробиоты здорового человека обеспечили уникальную возможность мониторировать состояние микробиоты кишечника неинвазивным экспрессным методом – по анализу крови. Поскольку в кровь попадают также липидные

компоненты отмирающих микроорганизмов из других органов, то его можно считать экспрессным методом определения микрoэкологического статуса высших организмов.

Современные методы исследования генома и метаболома микроорганизмов необходимо активно внедрять в клиническую практику.

Микробиота кишечника человека по данным метагеномных исследований, преимущественно состоит из бактерий, относящихся к двум отделам – Bacteroidetes и Firmicutes. В меньших количествах присутствуют представители отделов Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia и Cyanobacteria, а также идентифицируют археи, в основном представителей рода *Methanobrevibacter* (Eckburg P.B. et al., 2005).

Данные, полученные с помощью метода газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией микробных маркеров, подтверждают эти данные. Полученная общая численность микроорганизмов для фекалий находится в пределах интервала значений $0,6\text{--}5 \times 10^{11}$ кл./г, что согласуется с известными литературными данными измерений генетическим и культурально-биохимическим методами. Совпадает с известными оценками и относительное количество анаэробов, составляя до 88%. Совпадают данные о приоритете рода Eubacterium, численность которых имеет порядок 10^{11} кл./г, количестве бактериоидов 10^{10} кл./г, клостридий 6×10^{10} кл./г, бифидобактерий 10^{10} кл./г, а также по энтерококкам, энтеробактериям, лактобациллам и стафилококкам.

Данные масс-спектрометрии коррелируют с генетическими (в рамках сопоставимости микробиологических количественных измерений) и одинаково показывают, что эубактерий, бактериоидов и клостридий вместе и по отдельности на порядок больше, чем бифидобактерий.

При оценке состава пристеночной микрофлоры различных отделов кишечника с помощью метода газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) микробных маркеров (жирных кислот) непосредственно в биоптатах слизистой оболочки кишечника, полученных при интестиноскопии и колоноскопии с ретроградной илеоскопией, было выявлено, что там также доминируют эубактерии, имеющие филогенетическое родство с клостридиями, а их видовой состав существенно меняется по длине кишечника (Осипов Г.А., 2003).

Таким образом, кишечная микробиота представляет собой доминирующий континуум штаммов и видов родов Clostridium и Eubacterium при равновеликом суммарном количестве бактериоидов, бифидобактерий и лактобацилл.

Как было отмечено выше, основную долю (от 70% в тощей кишке до 90% в фекалиях) микроорганизмов во всех отделах кишечника составляют анаэробы. Второе место по численности в тощей кишке занимают аэробные актиномицеты – 17% (в фекалиях их всего 0,7%). Аэробные кокки (стафилококки, стрептококки, энтерококки) и коринеформные бактерии составляют 5% в колонизации тонкой кишки по сравнению с 0,7% в фекалиях. Доля энтеробактерий и энтерококков по отделам кишечника и в фекалиях близка к 2%.

Что касается распределения по различным биотопам микробиоты, заселяющей ЖКТ, то в общих чертах его можно охарактеризовать следующим образом: в ротовой полости находится большое количество микроорганизмов, далее от проксимальных отделов ЖКТ к дистальным количество микроорганизмов постепенно увеличивается, достигая максимального значения в толстой кишке, и аэробы постепенно сменяются анаэробами. Примерный состав микрофлоры разных биотопов желудочно-кишечного тракта представлен в табл. 2.50.

Состав микрофлоры разных биотопов ЖКТ

Биотоп	Количество (КОЕ, колониеобразующие единицы)	Видовой состав – основные представители
Ротовая полость	10^9 КОЕ/ мл слюны	Бактероиды, фузобактерии, вейлонеллы, актиномицеты и др.; нейссерии, непатогенные коринебактерии, молочно-кислые бактерии, стафилококки, спирохеты; простейшие (<i>Entamoeba buccalis</i> , <i>Entamoeba dentalis</i> , <i>Trichomonas buccalis</i>)
Желудок	$10^2 - 10^3$ КОЕ/ мл желудочного сока	Лактобактерии, кокки, грибы, пилорический хеликобактер
Тонкая кишка, проксимальные отделы	$10^3 - 10^4$ КОЕ/ мл кишечного содержимого	Лактобактерии, бактероиды, аэробные и анаэробные кокки.
Тонкая кишка, дистальные отделы	$10^8 - 10^9$ КОЕ/ мл кишечного содержимого	Лактобактерии, кокки, бифидобактерии, бактероиды.
Толстая кишка	$10^{11} - 10^{12}$ КОЕ/ г фекалий	Бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, энтерококки, эубактерии, фузобактерии, эшерихии, клостридии, протей, грибы.

Формирование микробиоты происходит ещё в перинатальном периоде, далее большое значение имеет прохождение ребенка через родовые пути матери и способ вскармливания (грудное или искусственное). Отмечено, что в первые месяцы жизни микробиота неустойчива, в ней преобладают бифидобактерии, причем их количество коррелирует с количеством у матери и зависит от большого количества факторов, среди которых наибольшее значение имеют характер вскармливания и раннее прикладывание новорожденных к груди матери (Palmer C. et al., 2007; Ward T.L. et al., 2013). Помимо бифидобактерий, кишечная флора новорожденного представлена лактобактериями, стафилококками, эшерихиями, грибами рода Кандида, энтерококками и энтеробактериями, протеом и др. На протяжении жизни количество бифидобактерий постепенно снижается. Примерно к 3–6 годам микрофлора кишечника стабилизируется и становится схожа с составом микробиоты у взрослых. Ранняя колонизация кишечника влияет на становление иммунной системы ребенка, формирование пищевой толерантности, развитие аллергических реакций.

Ближе к преклонному возрасту микробиота кишечника вновь претерпевает изменения, в частности снижается ее разнообразие, повышается доля Proteobacteria (Claesson M.J. et al., 2012). Микрофлора пищеварительного тракта ребенка также отличается ограниченностью видового разнообразия и, как следствие, уменьшением биологической устойчивости. Как гласит закон Эшби, адаптированный для экологии, чем экосистема разнообразнее, тем она устойчивее, а следовательно, меньше подвержена внешним вредоносным влияниям. Можно предположить, что такие показатели, как общее количество микроорганизмов в составе микробиоты, а также их разнообразие, вскоре станут одними из маркеров – предикторов различных патологий и заболеваний человека.

Также в течение последних лет был исследован метагеном кишечника у самых различных географических и социологических групп. Выявлены отличия между жителями сельских районов и горожанами. Отмечено, что на формирование микробиома большое влияние оказывает характер и режим питания. Исследователи отмечают, что индустриализация нанесла свой отпечаток на микробиоту горожан, снизив её разнообразие (Raoult D., 2010).

Как только появились первые метагеномные исследования, была осуществлена попытка выявить по аналогии с группами крови устойчивые типы кишечной микробиоты, так называемые энтеротипы (Arumugam M. et al., 2011), однако эта теория подверглась критике в научном сообществе. В настоящее время выдвигается мнение, что микробиота не

поддается категоризации, поскольку значительно варьирует на индивидуальном уровне, а правильнее говорить о «непрерывном градиенте состава» (Jeffery I. V. et al., 2012).

Теория генетической предрасположенности к той или иной микробиоте также не нашла подтверждения. Было выявлено, что микробиота однояйцевых близнецов не более схожа, чем микробиота других членов семьи. При этом отмечено, что в рамках одной семьи микробиота все же достаточно похожа (Turnbaugh P.J. et al., 2009).

Выделяют следующие основные функции нормальной кишечной микрофлоры:

1. Защитная – пристеночная микрофлора, повышая колонизационную резистентность кишечной стенки, предупреждает колонизацию кишечника патогенной и условно-патогенной микрофлорой.

2. Ферментопroduцирующая – осуществляет гидролиз клетчатки, белков, жиров, крахмала, деконъюгацию желчных кислот и др.

3. Синтетическая – синтез витаминов группы В, С, аминокислот, холестерина, мочевой кислоты, органических кислот.

4. Иммунизирующая – поддерживает синтез иммуноглобулинов, опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных органов.

Основная функция микробиоты заключается в деградации непереваренных компонентов пищи. Непереваренный белок микроорганизмы утилизируют в дистальных отделах кишечника с образованием аммиака, фенольных и миндальных соединений. Микробиота ферментирует непереваренные углеводы (примерно 20–60 г в день), преимущественно устойчивые формы крахмала и составные части растительной клеточной стенки, производя короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), преимущественно, ацетат, пропионат и бутират, которые, в свою очередь, являются основными энергетическими эквивалентами, получаемыми из пищи, и газы, в частности водород и метан. При этом следует отметить, что ферментативный аппарат человека способен расщеплять небольшое количество видов гликанов (крахмал, лактоза, сахароза), тогда как некоторые микроорганизмы в кишечнике могут расщеплять десятки видов гликанов. Помимо энергетической функции, КЖК также способны влиять на иммунитет человека, выполняя сигнальную функцию, а бутират препятствует канцерогенезу (Ventura M. et al., 2009; Lin H.V. et al., 2013). Также микробиота кишечника способна синтезировать витамины группы В, С, некоторые аминокислоты, холестерин, органические кислоты (Yatsunenkov T. et al., 2012).

Второй существенной функцией микробиоты кишечника является ее взаимодействие с иммунной системой либо напрямую, либо через кишечный эпителий. Оно осуществляется при помощи так называемых толл-подобных рецепторов (англ. Toll-like receptor, TLR; от нем. Toll – замечательный) – класса клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. Эти белки играют ключевую роль во врожденном иммунитете. Локализуются они, как правило, на клеточной мембране клеток иммунной системы и некоторых других клеток, но могут быть и внутри клетки. Набор толл-подобных рецепторов варьирует в зависимости от типа клетки. После связывания с лигандом, которым служат определенные структуры бактерий, вирусов и грибов, происходит активация рецептора с последующей передачей сигнала внутрь клетки, вызывая тот или иной иммунный ответ.

Эффекты иммуномодулирования кишечной микробиотой необходимы для иммунотолерантности. При изучение микробиоты людей, страдающих аллергией, было

выявлено пониженное содержание бактерий рода *Bifidobacteria* и увеличенное – *B. fragilis*, *Staphylococcus aureus* и *E. coli* (Penders J. et al., 2007). Комменсальная микрофлора кишечника предотвращается от инфицирования энтеропатогенами, продуцируя бактерицидные факторы (Wardwell L.H. et al., 2011). Например, штамм *Bacillus thuringiensis*, изолированный из образца кала, продуцирует антимикробный пептид (turicine) с узким спектром действия против *Clostridium difficile* (Rea M.C. et al., 2010). Микроорганизмы, входящие в состав нормофлоры кишечника, продуцируют метаболиты, защищающие от воздействия вирулентных факторов. Так, производимый *Bifidobacterium* ацетат ингибирует перенос токсинов энтерогеморрагической кишечной палочки (EHEC) из кишечника в кровь, а бутират, производимый бактериями отдела Firmicutes, является мощным противовоспалительным фактором (Fukuda S. et al., 2011). Известно, что подавление воспаления под действием масляной кислоты происходит, в первую очередь, за счет ингибирования активации ядерного фактора NF-κB в клетках слизистой оболочки кишки, вызываемого снижением активности гистоновой ацетилазы (Segain J. P., 2000).

Новейшие исследования показали, что врожденные лимфоидные клетки ILC3 (NCR+ ILC3) поддерживают местный иммунный ответ и нормальную микрофлору в аппендиксе. Было обнаружено, что клетки ILC3 помогают поддерживать в аппендиксе нормальную сбалансированную микрофлору, чтобы в случае ущерба, нанесенного естественной микрофлоре кишечника, быстро ее восстановить из этого маленького резервуара. Клетки ILC3 являются важной частью многоуровневой системы иммунной защиты кишечника. Когда какой-то иммунный механизм ослабевает, эти клетки приходят на помощь. Они также сохраняются в достаточном количестве, когда, например, пациент с онкологической патологией проходит химиотерапию (Seillet C. et al., 2014).

Также показано, что микробиота кишечника влияет на усвоение лекарств, их фармакокинетику и спектр побочных действий (O'Keefe S.J. et al., 2009). Микробиота оказывает влияние на вегетативную нервную систему, иннервацию кишечника, путем производства гормоноподобных соединений, изменяя его перистальтику (Forsythe P., Kunze W., 2013), а также участвует в развитии центральной нервной системы, в основном влияя на системы, связанные с ответом на раздражение (Foster J.A. et al., 2013).

Выделяют основные факторы со стороны макроорганизма, регулирующие состав кишечной микрофлоры, такие как генетическая предрасположенность; кислая желудочная среда, бактерицидные свойства желчи и панкреатического сока; нормальная моторно-эвакуаторная функция ЖКТ; анатомические сфинктеры ЖКТ (сохраненная функция баугиниевой заслонки (илеоцекального клапана)); постоянный уровень внутрипросветного pH в разных биотопах; состояние иммунной системы слизистых оболочек; бактерицидные вещества, вырабатываемые слизистыми оболочками (лизоцим, лактоферрин и др.); фагоцитарная активность макрофагов слизистой оболочки; секреторный IgA.

К основным причинам количественных и качественных нарушений кишечной микрофлоры можно отнести заболевания органов пищеварения, сопровождающиеся очагами воспаления и моторно-секреторными расстройствами; перенесенные острые кишечные инфекции и инвазии; длительный прием лекарственных препаратов, влияющих на секрецию пищеварительных желез, моторику и регенерацию эпителия пищеварительного тракта, а также антибиотиков; неполноценные диеты, приводящие к развитию гнилостной и бродильной диспепсии и другим расстройствам процессов пищеварения и всасывания; декомпенсированные заболевания всех органов и систем.

Выделяют следующие виды нарушений микрофлоры кишечника: патогенная микрофлора; условно-патогенная микрофлора; нарушения количественного и качественного состава нормальной микрофлоры; нормальная микрофлора с измененными свойствами.

Кишечная инфекция обязательно предполагает наличие патогенных бактерий.

Наиболее распространено использование терминов: избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и дисбиоз или дисбактериоз толстой кишки.

Дисбактериоз кишечника – это клинико-лабораторный синдром, связанный с изменениями качественного и(или) количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств» (Определение дисбактериоза кишечника согласно «Протоколу ведения больных» ОСТ 91500.11.0004–2003).

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), известный в англоязычной литературе как «bacterial overgrowth», – это симптомокомплекс, который возникает, если концентрация микроорганизмов в тонкой кишке превышает 10^5 кл./мл в аспирированном содержимом и/или появление флоры, характерной для толстой кишки.

Факторами риска возникновения синдрома избыточного бактериального роста являются: анатомические изменения в тонкой кишке, которые способствуют задержке прохождения содержимого по пищеварительному тракту (дивертикулярная болезнь кишечника, стриктуры кишечника, болезнь Крона, кишечные лимфомы, также сюда можно отнести больных, перенесших гастрэктомию по Бильрот–II); отсутствие илеоцекального клапана и длина оставшейся после резекции тонкой кишки менее 0,6 м у детей и менее 1,5 м у взрослых (болезнь Крона, синдром короткой кишки, больные с гастроэнтеральными анастомозами); нарушения перистальтики пищеварительного тракта (диабетические нейропатии, амилоидоз, целиакия, склеродермия, гипотиреозидизм); гипосекретия соляной кислоты (основной этиологический фактор развития синдрома избыточного бактериального роста у пожилых пациентов); нарушения иммунной системы (прием иммуносупрессантов, хронические панкреатиты, дефицит IgA, гипогаммаглобулинемия); длительное применение ингибиторов протонной помпы (из-за угнетения секреции соляной кислоты).

Основные заболевания ЖКТ, в этиопатогенезе которых значима роль нарушения микрофлоры кишечника: острые кишечные инфекции (этиологический фактор); основные хронические заболевания ЖКТ (дивертикулярная болезнь, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, цирроз печени, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, антибиотико-ассоциированные диареи, мукозиты, обусловленные химиотерапией и радиационной терапией).

Патогенез формирования клинических проявлений заболеваний органов пищеварения при нарушениях внутрипросветной микрофлоры

Происходит избыточная продукция органических кислот, увеличение осмолярности кишечного содержимого, снижение интракишечного уровня pH, нарушение процессов пищеварения и всасывания, что проявляется следующими клиническими симптомами: боли в животе, метеоризм, осмотическая диарея, которая уменьшается или купируется после 24-часового голодания, потеря массы тела.

Бактериальная деконъюгация желчных кислот, гидроксирование жирных кислот, стимуляция интестинальной секреции воды и электролитов ведут к химическим

повреждениям слизистой оболочки кишечника, что может проявляться секреторной диареей, которая не купируется после 24-часового голодания, наличием воспаления и эрозий в слизистой оболочке кишки.

Возникают различные моторные расстройства кишечника: гипермоторная дискинезия с наличием поносов; гипомоторная дискинезия с наличием безболевых запоров; гипомоторная дискинезия с эпизодами интестинальной псевдообструкции (интенсивные боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм); спастическая дискинезия с наличием запоров с «бобовидным» калом и болями в животе.

Воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника возникают вследствие как прямого цитотоксического воздействия бактериальных эндо- и экзотоксинов, ферментов, компонентов бактериальных клеток, так и в результате антигенной стимуляции слизистой оболочки антигенами бактерий с формированием патологических иммунных механизмов.

Снижение содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов вследствие снижения внутрикишечного уровня рН, разрушения ферментов микрофлорой, разведения кишечного содержимого и, соответственно, снижения их концентрации, структурных нарушений щеточной каймы энтероцитов вызывает такие клинические проявления, как признаки дисахаридазной недостаточности, развитие бродильной и/или гнилостной диспепсии.

Происходит развитие полигиповитаминозов, нарушение обмена макро- и микроэлементов, а также потеря микро- и макроэлементов с калом, снижение синтеза витаминов, разрушение и нарушение всасывания витаминов (В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР и др.), что клинически проявляется астеновегетативными расстройствами, мышечной слабостью, судорогами, онемением дистальных частей конечностей, болями в трубчатых костях и др.

Было проведено исследование, чтобы оценить состояние кишечной микробиоты, биоэлементный состав организма у больных хроническим панкреатитом – ликвидаторов аварии на ЧАЭС; выявить отклонения в биоэлементном статусе и состоянии кишечной микробиоты, а также взаимосвязь между биоэлементами и состоянием кишечной микробиоты у больных хроническим панкреатитом - ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

Обследовали 41 пациента из числа ликвидаторов аварии на ЧАЭС мужского пола с верифицированным диагнозом хронического панкреатита, проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области не менее 5 последних лет. Возраст пациентов варьировался от 50 до 70 лет. Средний возраст пациентов составил (57,9 ± 1,7) года. Все пациенты проходили стационарное лечение по поводу обострения хронического панкреатита в отделе клинической гастроэнтерологии и гепатологии ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с октября по декабрь 2014 г.

Всем пациентам выполняли клинико-лабораторные исследования, УЗИ органов брюшной полости, оценивали соматометрические показатели, выполняли исследование полного спектра химических элементов в волосах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Оценку состояния кишечной микробиоты проводили с помощью классического бактериологического метода (исследование кала на условно-патогенную микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам этиологически значимых микроорганизмов), при этом в качестве критериев дисбиоза кишечника использовали методические рекомендации Минздрава России (Приказ № 231, 2003). А также выполняли исследование микробных маркеров в крови и фекалиях методом ГХ-МС.

За 3 месяца до первого забора и в течение последующего полугодия эти пациенты не принимали антибиотиков и нестероидных противовоспалительных средств. Забор кала осуществляли в индивидуальный пластиковый контейнер, избегая попадания в образцы мочи и туалетной бумаги.

Математическую статистику результатов провели с использованием пакета программ Statistica 6.0. Все необходимые промежуточные расчеты выполняли с помощью программы Microsoft Office Excel 2007, отдельные группы предварительно сравнивали с помощью непараметрического теста Крускала–Уоллиса, а затем значимость различий уточняли с помощью теста Манна–Уитни.

Установлено, что более чем у половины обследованных (76%) повышено общее количество микробных маркеров в крови, что можно интерпретировать как наличие СИБР в тонкой кишке. Следует отметить, что у данного контингента лиц, страдающих ХП, СИБР встречается почти в 2 раза чаще, что, вероятно, обусловлено возрастными особенностями обследуемой группы, а также может быть связано с отдаленными последствиями воздействия на организм ионизирующего излучения, вредных химических веществ, в частности инкорпорацией токсичных биоэлементов. При этом изменяется состав микробиоты за счет увеличения условно-патогенной флоры на фоне снижения нормальной микрофлоры (табл. 2.51, 2.52). Из данных табл. 2.51 видно, что увеличение количества микробных маркеров условно-патогенной флоры происходит в основном за счет анаэробов, далее *Gr (+)*-палочки и кокки аэробные или факультативные.

Что касается нормальной микробиоты (см. табл. 2.52), то обращает на себя внимание то обстоятельство, что снижение численности микробных маркеров в крови *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium/Cl. Coocoides* происходит на фоне компенсаторного увеличения количества микробных маркеров *Lactobacillus*.

В целом микробиота кишечника у обследуемых состояла преимущественно из представителей двух отделов – Bacteroidetes и Firmicutes с превалированием Firmicutes, их представленность составила $60 \pm 5,7\%$, представители отдела Bacteroidetes составили $30 \pm 4,8\%$, $10 \pm 3,8\%$ приходилось на долю остальных микроорганизмов: грибы, вирусы и пр. Эти данные сопоставимы с метагеномным анализом кишечной микробиоты жителей России, проведенным в рамках проекта Российский метагеном.

Что касается родовой и видовой представленности перечисленных отделов микроорганизмов, она отличалась внутри группы. Для выявления особенностей внутри группы нами были выделены отдельные подгруппы по ряду признаков.

Во-первых, следует отметить, что степень выраженности СИБР (общее число микробных маркеров в крови) коррелировала со степенью нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы, т.е. выраженностью стеатореи, креатореи, амилореи (коэффициент корреляции $r = 0,53$).

В зависимости от выраженности стеатореи мы разделили пациентов на три группы. В первой группе пациентов с выраженной стеатореей преобладали микробные маркеры представителей рода *Bacteroides*. Эти бактерии обычно ассоциированы с диетой, содержащей большое количество животных жиров и белков. У пациентов второй группы с умеренно выраженной стеатореей преобладали представители рода *Clostridium*. У пациентов третьей группы со стеатореей легкой степени преобладали представители рода *Eubacterium*.

Таблица 2.51

Распространенность повышенного содержания микробных маркеров условно-патогенной микрофлоры в крови больных хроническим панкреатитом - ликвидаторов аварии на ЧАЭС (41 человек)

№ п/п	Виды микроорганизмов	Доля пациентов с повышенным содержанием микробных маркеров, %	
		Понижен	Повышен
Гр (+)-кокки аэробные или факультативные			
1	Streptococcus (оральные)		100
2	Staphylococcus intermedius		16
3	Streptococcus mutans		13
Анаэробы			
4	Clostridium histolyticum		97
5	Clostridium ramosum		74
6	Eubacterium lentum (группа А)		40
7	Propionibacterium jensenii		71
8	Propionibacterium acnes		24
9	Butyrivibrio/ Cl/ fimetarium		24
10	Ruminococcus		16
11	Prevotella		32
12	Clostridium propionicum		3
Гр (+)-палочки аэробные или факультативные			
13	Nocardia asteroides		74
14	Nocardia (14:1d11)		100
15	Bacillus megaterium		21
Грибы, вирусы и прочие			
16	Streptomyces		87
17	Herpes		11

Таблица 2.52

Распространенность содержания микробных маркеров нормальной микрофлоры в крови больных хроническим панкреатитом - ликвидаторов аварии на ЧАЭС (41 человек)

№ п/п	Виды микроорганизмов	Доля пациентов с дисбалансом содержания микробных маркеров, %	
		Понижен	Повышен
Анаэробы			
1	Bifidobacterium	40	10
2	Propionibacterium/Cl. subterminale	21	16
3	Eubacterium/Cl. Coccoides	29	13
Гр (+)-палочки аэробные или факультативные			
4	Lactobacillus	-	8

Также в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), который высчитывали по формуле Кетле: $ИМТ = M/P$, где M – масса тела (кг); P – рост (m^2), пациенты были разделены на две группы. Первая группа из 11 пациентов (27%) характеризовалась нормальным показателем ИМТ, который составил, в среднем, $23,2 \pm 1,7$. Пациенты второй группы – 30 человек (73%) имели избыточную массу тела и ожирение различной степени. Среди них избыточную массу тела (ИМТ $27,5 \pm 1,8$) имели 17 пациентов (57%), ожирение I степени (ИМТ $31,8 \pm 1,6$) было выявлено у 9 пациентов (30%), ожирение II степени (ИМТ – $36,5 \pm 1,4$) у 4 пациентов (13%).

Было установлено, что содержание представителей отдела Firmicutes, в частности Clostridium ramosum, достоверно выше во второй группе, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением I, II степени. По литературным данным представители Firmicutes являются основными продуцентами бутирата – главного источника энергии для энтероцитов и могут быть задействованы в развитии ожирения.

Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь между уровнем Clostridium ramosum по данным микробных маркеров в крови и ИМТ у обследуемого контингента лиц (коэффициент корреляции $r=0,5$).

Ещё одно выделение подгрупп среди лиц, страдающих ХП, было основано на наличии или отсутствии у пациентов нарушений внутрисекреторной функции поджелудочной железы. Эту группу составили 7 пациентов, у которых было выявлено нарушение толерантности к глюкозе, а также 4 пациентов, страдающих СД 2-го типа.

Было выявлено, что в составе микробиоты группы лиц, имеющих внутрисекреторную недостаточность поджелудочной железы, преобладают бактерии рода *Bacteroides*, и снизилось количество бактерий рода *Prevotella* по сравнению с контрольной группой, а также была ниже представленность *Bifidobacterium*.

Таким образом, у больных хроническим панкреатитом – ликвидаторов аварии на ЧАЭС наблюдался синдром избыточного роста микробиоты кишечника за счет увеличения численности условно-патогенной флоры на фоне снижения количества нормальной микрофлоры, что позволяет нам сделать вывод о наличии дисбиоза пристеночной флоры кишечника у обследованных пациентов.

Стоит отдельно отметить обнаружение значительного количества аэробных актиномицетов. К ним относятся также бактерии родов *Streptomyces* и *Nocardiosis*, а также следует добавить микроорганизмы: *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Brevibacterium* и коринеформные бактерии. Актиномицеты филогенетически близки традиционно известным представителям пристеночной микробиоты кишечника, таким как *Bifidobacterium*. Они обладают мощным ферментативным свойством, превосходя все прочие микроорганизмы по продукции антибиотиков и витаминов. Высокая степень колонизации кишечника актиномицетами не выглядит необычным явлением, если иметь в виду, что они широко распространены в окружающей среде – почве, воде, воздухе, на внутренних стенах жилых и производственных помещений (Andersen, 1998). В руководствах по клинической микробиологии отмечается обнаружение актиномицетов и родственных организмов, таких как *Mycobacterium*, *Actinomadura*, *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Bifidobacterium* в кишечнике и других органах человека. Там они фигурируют, в том числе и бифидобактерии, как участники инфекционных и воспалительных процессов (Manual on Clinical Microbiology). Однако патогенность актиномицетов, их чувствительность к антибиотикам, а также способы лечения связанных с ними заболеваний являются предметом изучения единичных специализированных лабораторий и клиник в мире в связи с трудностями в их бактериальной диагностике и культивировании. Из этого следует, что применение в клинической практике современных методов исследования кишечной микробиоты, таких как метод масс-спектрометрии микробных маркеров, расширит понимание о вкладе некультивируемых условно-патогенных бактерий в развитие различных заболеваний и, соответственно, о выборе тактики лечения, применения тех или иных средств для лечения. Например, более тщательного внимания требуют так называемые нокардиозы, являющиеся, по данным литературы, спорадическими случаями развития патологических состояний у человека.

При исследовании кала микробиологическим методом у 31 пациента (75%) наблюдался дисбиоз кишечника, при этом дисбиоз II степени был выявлен у 25 пациентов (80%), III степени – у 6 пациентов (20%). Он проявлялся снижением количества эшерихий (*Escherichia coli*) с нормальными ферментативными свойствами у 90% пациентов, бифидобактерий (*Bifidobacterium*) – 80%, лактобактерий (*Lactobacillus*) – 85% обследованных и повышением уровня условно-патогенных энтеробактерий: представителей родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* – 10%, золотистых стафилококков (*Staphylococcus aureus*) – 10% обследованных ликвидаторов.

При исследовании кала с помощью метода ГХ-МС было установлено, что более чем у половины пациентов (68%) было снижено общее количество микроорганизмов. У 9% пациентов отмечалось повышение общего числа микроорганизмов, у 23% – находилось в пределах нормы. Как было отмечено выше, чем экосистема разнообразнее, тем она устойчивее, а следовательно, менее подвержена внешним вредоносным влияниям. Снижение числа и разнообразия микроорганизмов микробиоценоза кишечника в последнее время рассматривается в научном сообществе как предиктор развития различных патологических состояний, таких как воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак, метаболические нарушения.

Качественный состав просветной микрофлоры, определяемый при помощи метода ГХ-МС микробных маркеров в фекалиях, в целом совпадает с современными представлениями о составе просветной микрофлоры и представляет собой доминирующий континуум видов и штаммов родов *Clostridium* и *Eubacterium* при равновеликом суммарном количестве бактероидов, бифидобактерий и лактобацилл.

Интерес представляет повышение маркеров грибов и вирусов в фекалиях у подавляющего числа обследованных пациентов, таких как *Streptomyces* (повышение наблюдалось у 71% пациентов), *Herpes* – у 100%, *Pseudonocardia* – у 80% пациентов. Это может быть связано с состоянием системы иммунитета у данного контингента лиц.

Распространенность повышенного содержания микробных маркеров условно-патогенных микрофлоры и содержания микробных маркеров нормальной микрофлоры в кале больных хроническим панкреатитом – ликвидаторов аварии на ЧАЭС представлена в табл. 2.53, 2.54.

В пробах волос всех обследованных пациентов выявлен полидисэлементоз. Он проявлялся дефицитом эссенциальных макро- и микроэлементов, таких как йод (74%), кобальт (67%), цинк (51%), селен (44%), кальций (26%), магний (23%) и незначительным увеличением уровня токсичных элементов, таких как мышьяк (10%), свинец (10%) и олово (8%).

В ранее проведенных исследованиях было показано, что развитие дисэлементозов влияет на развитие патологии органов пищеварения. Цинк и селен играют важную роль в функционировании многих ферментных систем организма. Недостаток селена приводит к снижению иммунологической резистентности, повышению склонности к воспалительным заболеваниям, снижению функции печени и приводит к развитию сахарного диабета. В настоящее время доказано, что дефицит цинка играет роль в патогенезе хронических болезней органов пищеварения, сопровождает болезни печени и поджелудочной железы. По результатам многочисленных исследований показано, что снижение уровня кальция влияет на повышение уровня свинца. Накопление свинца приводит к нарушению моторики, секреторной и резорбтивной функций всех отделов желудочно-кишечного тракта. В качестве возможных механизмов нарушений функционального состояния системы органов пищеварения при хронической интоксикации соединениями свинца может быть изменение нервной регуляции желез желудочно-кишечного тракта. Накопление мышьяка связано с недостатком селена, что влияет на ингибирование биохимических реакций, и тем самым проявляются токсические свойства данного элемента.

Снижение уровня кобальта и йода у обследованных ликвидаторов аварии на ЧАЭС, вероятно, связано с нарушением всасывания данных элементов.

Недостаток эссенциальных макро- и микроэлементов на фоне повышенного содержания токсичных элементов (свинца, мышьяка и олова) запускает каскад биохимических реакций, приводящий к развитию воспалительных процессов, в том числе и в органах пищеварения.

Таблица 2.53

Распространенность повышенного содержания микробных маркеров условно-патогенных микрофлоры в кале больных хроническим панкреатитом - ликвидаторов аварии на ЧАЭС (41 человек)

№ п/п	Виды микроорганизмов	Доля пациентов с повышенным содержанием микробных маркеров, %	
		Понижен	Повышен
Гр (+) кокки аэробные или факультативные			
1	Streptococcus (группа А)	80	
2	Staphylococcus intermedius	100	
3	Staphylococcus	31	
4	Streptococcus mutans	77	
Анаэробы			
1	Clostridium histolyticum	3	
2	Clostridium ramosum	83	
3	Clostridium difficile	9	
4	Eubacterium lentum (группа А)	43	
5	Bacteroides hypermegas	6	
6	Bacteroides fragilis	3	
7	Peptostreptococcus anaerobius (группа 1)	3	
8	Butyrivibrio/ Cl/ fimetorum	66	
9	Ruminococcus	83	
10	Prevotella	3	
11	Fusobacterium/ Haemophilus	14	
12	Актиномицеты	91	
13	Actinomyces viscosus	6	
14	Porphyromonas	51	
Гр (+)-палочки аэробные или факультативные			
15	Bacillus cereus	46	
16	Nocardia asteroides	94	
17	Nocardia (14:1d11)	100	
18	Rhodococcus	91	
19	Corineform CDC-group XX	83	
20	Bacillus megaterium	97	
Гр(-)-палочки аэробные или факультативные			
21	Alcaligenes	3	
22	Achromobacter	14	
23	Семейство Enterobacteriaceae (E. coli)	69	
24	Campylobacter mucosalis	3	
Грибы, вирусы и прочие			
25	Микр. грибы, кампестерол	9	
26	Микр. грибы, ситостерол	3	
27	Mycobacterium/ Candida	17	
28	Streptomyces	71	
29	Herpes	100	
30	Pseudonocardia	80	

Таблица 2.54

Распространенность содержания микробных маркеров нормальной микрофлоры в кале больных хроническим панкреатитом - ликвидаторов аварии на ЧАЭС (41 человек)

№ п/п	Виды микроорганизмов	Доля пациентов с дисбалансом содержания микробных маркеров, %	
		Понижен	Повышен
Анаэробы			
1	Bifidobacterium	69	9
2	Propionibacterium jensenii	54	26
3	Clostridium propionicum	100	-
4	Clostridium perfringens	83	-
Гр (+)-палочки аэробные или факультативные			
5	Lactobacillus	86	-

Данные о составе микро- и макроэлементов в организме обследованных пациентов представлены в табл. 2.55.

Таблица 2.55

Содержание макро- и микроэлементов в волосах больных хроническим панкреатитом – ликвидаторов аварии на ЧАЭС (n=41 человек)

№ п/п	Биоэлемент	Доля пациентов с дисбалансом содержания биоэлементов, %	
		Понижен	Повышен
1	Натрий	-	5
2	Магний	23 (плюс 10 – нижняя граница нормы)	-
3	Алюминий	-	2
4	Фосфор	2	-
5	Калий	-	2
6	Кальций	26	-
7	Хром	5	-
8	Железо	5	-
9	Кобальт	67 (плюс 10 – нижняя граница нормы)	-
10	Никель	2	5
11	Медь	10	5
12	Цинк	51 (плюс 13 – нижняя граница нормы)	-
13	Мышьяк	-	10
14	Селен	44 (плюс 18 – нижняя граница нормы)	-
15	Кадмий	-	2
16	Йод	74	-
17	Свинец	-	10
18	Кремний	2	-
19	Олово	-	8

Выявлена положительная корреляционная связь между отдельными микроорганизмами и биоэлементами.

Так, выявлена положительная корреляционная связь между уровнем магния и количеством анаэробов *Bacteroides hypermegas* (коэффициент корреляции $r=0,41$), *Propionibacterium* (коэффициент корреляции $r=0,39$), *Prevotella* (коэффициент корреляции $r=0,38$), *Fusobacterium* (коэффициент корреляции $r=0,33$), а также актиномицетов (коэффициент корреляции $r=0,38$).

Выявлена положительная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r=0,79$) между уровнем *Bifidobacterium* и количеством талия.

Выявлена положительная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r=0,75$) между представителем семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*) и кремнием.

Выявлена положительная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r=0,49$) между *Ruminococcus* и уровнем селена.

Выявлена отрицательная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r=0,45$) между *Bifidobacterium* и уровнем цинка.

Заключение

1. Проведенное исследование кишечной микробиоты методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в крови и фекалиях, а также исследование фекалий классическим микробиологическим методом свидетельствует о наличии у обследуемых ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих хроническим панкреатитом, выраженного дисбиоза кишечника, который проявлялся увеличением общего количества микробных маркеров в крови и их снижением в фекалиях; увеличением количества микробных маркеров условно-патогенной флоры в крови и фекалиях; снижением количества микробных маркеров нормальной микробиоты в фекалиях; снижением количества микробных маркеров

одного из представителей нормальной микрофлоры в крови на фоне повышения микробных маркеров другого представителя комменсальной микрофлоры; наличием микробиологических нарушений II и III степеней в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России при исследовании кала микробиологическим методом.

2. В пробах волос всех обследованных пациентов выявлен полидисэлементоз. Он проявлялся дефицитом эссенциальных макро- и микроэлементов, а также незначительным увеличением уровня ряда токсичных элементов.

3. Проведенное исследование свидетельствует о наличии взаимосвязи между обеспечением организма макро- и микроэлементами и состоянием микробиоты кишечника у обследованных пациентов – ЛПА на ЧАЭС, страдающих хроническим панкреатитом.

4. Полученные данные вносят вклад в клиническую картину, особенности патогенеза рассматриваемой патологии и должны учитываться при проведении терапевтических мероприятий, в том числе коррекции выявленных нарушений микробиотического и биоэлементного статусов.

Литература

Алексанин С.С. и др. /25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы. Опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Руководство для врачей). – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. – 736 с.

Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гепатологии и панкреатологии / Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – СПб., 1998. – 187 с.

Белобородова Н.В., Осипов Г.А. Гомеостаз малых молекул микробного происхождения и его роль во взаимоотношениях микроорганизмов с хозяином // Вестник РАМН. –1999. – Т.16. – №7. – С. 25-31.

Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. – Тверь : Триада, 2011. – 88 с.

Гастроэнтерология: учебное пособие / С.С. Бацков; под ред. С.С. Алексанина; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб.: Политехника-сервис, 2014. – 253 с.

Добрецов Н.Л. О ранних стадиях зарождения и эволюции // Вестн. ВОГиС. – 2005. –Т. 9. – С. 43–54.

Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. / Под ред. Е.И.Ткаченко, А.Н.Суворова. – СПб.: ИнформМед, 2009. – 277с.

Ершов Ю.А. Химия биогенных элементов – М.: Высшая школа, 2000. – 599 с.

Захарченко М.П., Щербук Ю.А., Москаленко В.Ф. и др. Современные проблемы экогигиены (второе изд., доп. и перераб.). – СПб.-Киев: Крисмас+, 2008. – 472с.

Калюжин В.А. Утилизация техногенных органических соединений аборигенной микрофлорой // Вестн. Томск. гос. унив-та . 2012. № 328. с. 188–192.

Микробиота кишечника – URL: <http://www.metagenome.ru/>

Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В. и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами. // Экспер. клин. Гастроэнтерол. – 2003. – Т. 4. – С. 59–67.

Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: приказ МЗ РФ от 09.06.2003 г. № 231. – М., 2003. – 13 с.

Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.

Системный анализ взаимосвязей между метаболизмом витаминов микробиотой и выживанием позитивной микрофлоры ЖКТ / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Е.В. Гарасько [и др.] // Экспер. и клин. Гастроэнтерол. – 2013. – № 2. – С. 28–36.

Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Изд. в 3 т., Т1. – М. Грант, 1998.

Arumugam M. Enterotypes of the human gut microbiome. // Nature. – 2011. Vol. – 473, N7346. – P. 174-180.

Beloborodova N.V., Osipov G.A. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship.// Microb. Ecol.Heal.Dis., SCUP. – 2000. – Vol. 12. – P. 12–21.

Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. // J. of Gastroenterology and Vol. 26, Hepatology. 2011 – Suppl. 2 – 12–16.

Eckburg P.B. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. – 2005. – Vol. 308, N5728. – P. 1635–1638.

EcoCyc: Encyclopedia of Escherichia coli K-12 Genes and Metabolism. – URL: <http://www.ecocyc.com/>.

Forsythe P., Kunze W. Voices from within: gut microbes and the CNS. // Cellular and molecular life sciences. – 2013. – Vol. 70. – P. 55–69.

Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. // Trends Neurosci. 2013. – Vol. 36, N5. P. 305–312.

Fukuda S. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through reduction of acetate. // Nature. – 2011. – Vol. 469. – P. 543–547.

Gill S. R. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. // Science. – 2006. – Vol. 312. – P. 1355–1359.

Claesson M.J. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. // Nature. – 2012. – Vol. 488. – P. 178–184.

Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. – 2012. – Vol. 486, N7402. – P. 207–214.

- Jeffery I. B., Claesson, M. J., O'Toole P. W., Shanahan F.* Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? // *Nature Reviews Microbiology*. – 2012. – Vol. 10, N9. – P. 591–592.
- Lederberg J., McCray A.* Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words. // *Scientist*. – 2001. – Vol. 15. – P. 8.
- Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J. Jr et al.* Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N4. – P. 35–40.
- Luckey T.D., Flock M.H.* (1972) II International Symposium. Intestinal Microecology. // *Am. Soc. Clin. Nutr.*, Bethesda. See also, *Am J. Clin. Nutr.* N5. – P. 1291–1494.
- Nelson K.E.* A catalog of reference genomes from the human microbiome. // *Science*. – 2010. – Vol. 328, N5981. – P. 994–999.
- O'Keefe S.J.* Products of the colonic microbiota mediate the effects of diet on colon cancer risk. // *J Nutr.* – 2009. – Vol. 139, N11. – P. 2044–2048.
- Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B. et al.* Development of the human infant intestinal microbiota // *PLoS Biol.* – 2007. – Vol. 5, N7. – P. 177
- Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C.* The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62, N11. – P. 1223–1236.
- Qin J.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. // *Nature*. – 2010. – Vol. 464, N7285. – P. 59–65.
- Raoult D.* The globalization of intestinal microbiota. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* – 2010. – Vol. 29, N9. – P. 1049–1050.
- Seillet C.* Nfil3 is required for the development of all innate lymphoid cell subsets. // *J. Exp. Med.* – 2014. – 211(9). – 1733–1740.
- Segain J. P.* Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease // *Gut*. – 2000. – Vol.47, N3. – P. 397–403.
- Stead D.E., Sellwood, J.E., Wilson, J., et al.* Evaluation of a commercial microbial identification system based on fatty acid profiles for rapid, accurate identification of plant pathogenic bacteria.// *J. Appl. Bacteriol.* – 1992. – Vol. 2. – P. 315–321.
- Ventura M., Turroni F., Canchaya C. et al.* Microbial diversity in the human intestine and novel insights from metagenomics. // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2009. – Vol. 14. – P. 3214–3221.
- Ward T.L., Hosid S., Ioshikhes I., Altosaar I.* Human milk metagenome: a functional capacity analysis. // *BMC Microbiol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 116.
- Wardwell L.H., Huttenhower C., Garrett W.S.* Current concepts of the intestinal microbiota and the pathogenesis of infection. // *Curr Infect Dis Rep*. – 2011. – Vol. 13, N1. – P. 28–34.
- Yatsunenko T.* Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature*. – 2012. – Vol. 486. – P. 222–227.

2.3.4. Клинико-диагностические критерии различных стадий неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (липоматоз, хронический стеатопанкреатит)

В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире более трети населения страдают ожирением и избыточной массой тела (Информ. бюллетень ВОЗ, 2014). Высокий уровень урбанизации, снижение физической активности, стрессовые факторы, гиперкалорийная диета способствуют распространенности данного состояния. Ожирение – это эпидемия XXI века, сопровождаемая ростом поражения органов пищеварения, ассоциированных с избыточной массой тела. Примером такой патологии является неалкогольная жировая болезнь печени. Как показывает опыт длительного динамического наблюдения за ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), в последние годы отмечается неуклонный рост болезней органов пищеварения, превышающий общероссийские показатели почти в 2 раза, а также высокая частота дисметаболических расстройств, свидетельствующих о нарушениях межучного обмена. В последние годы многими исследователями получены данные о том, что избыточная масса тела и ожирение приводят к появлению патологических изменений со стороны поджелудочной железы, аналогичных таковым при неалкогольной жировой болезни печени (Ивашкин В.Т., Маевская М.В., 2010; Van Geenen, Smits, Schreuder, 2010; Yasuda M., Niina Y., Uchida M., 2010). В настоящее время выделяют 2 основных морфологических варианта неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НЖБПЖ) – липоматоз поджелудочной железы и хронический неалкогольный стеатопанкреатит (НСП), которые представляют собой различные клинико-морфологические стадии развития патологического процесса (Ивашкин В.Т., Шифрин И.А., Соколова И.А., 2014, Van Geenen, Smits, Schreuder,

2010). При этом, если липоматоз поджелудочной железы является дистрофически-дисметаболическим заболеванием, характеризующимся избыточным отложением жира в панкреоцитах и межклеточных структурах органа, сопровождающихся постепенным нарушением его функции, то НСП включает в себя, помимо этого, воспалительный компонент, морфологическая картина которого характеризуется лимфомоноцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией ткани поджелудочной железы (Greenberg, Obin, 2006). Среди диффузных заболеваний поджелудочной железы НСП является одним из менее изученных патологических состояний. Именно поэтому в настоящее время отсутствуют четкие критерии диагностики НСП, позволяющие достоверно диагностировать данное заболевание среди других диффузных поражений поджелудочной железы.

Цель исследования – определить клинико-лабораторные и инструментальные критерии диагностики различных стадий неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (липоматоза, хронического стеатопанкреатита) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Обследованы 79 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в возрасте 46–74 года, средний возраст – $(58,6 \pm 11,6)$ года. У 47 больных верифицировали ЛПЖ, у 32 – НСП, протекающие на фоне метаболического синдрома (МС). МС диагностирован с использованием международных критериев АТР III (Международная федерация по сахарному диабету, IDF, 2005 г.) (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н., 2011).

У всех пациентов проводили оценку трофологического статуса с определением роста, массы тела, окружности живота. Для выявления избыточной массы тела и ожирения рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) с использованием индекса Кетле: $ИМТ = \frac{M}{I^2}$, где М – масса тела (кг), И – рост тела (см).

Интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), которая представляет собой прямую линию длиной 10 см, начало которой соответствует отсутствию боли – «боли нет». Конечная точка на шкале отражает мучительную невыносимую боль – «нестерпимая боль». Линия может быть как горизонтальной, так и вертикальной. Пациенту предлагается сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Расстояние между началом линии («нет болей») и сделанной больным отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на визуальной аналоговой шкале соответствует 1 баллу.

Пациентам выполнили лабораторные исследования в отделе лабораторной диагностики Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. Определение биохимических показателей производили на автоматическом анализаторе «SYNCHRON CX®9 PRO». Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП, ммоль/л) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП, ммоль/л) рассчитывали по формулам А.И. Климова (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999):

$$ХС\ ЛНП = ОХС - (ТГ/2,2 + ХС\ ЛВП);$$

$$ХС\ ЛПОНП = 0,46\ ТГ\ (ТГ/2,18),$$

где ОХС – общий холестерин, ммоль/л;

ТГ – триглицериды, ммоль/л.

Показатель коэффициента атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:

$$КА = (ОХС - ХС\ ЛВП) / ХС\ ЛВП.$$

Уровень инсулина определяли с использованием автоматического хемилюминесцентного анализатора «Access-2». По уровню глюкозы и инсулина натощак рассчитывали индекс НОМА-IR = глюкоза натощак (моль/л) инсулин натощак (мк ЕД/мл)/22,5 (Romero-Gomez, 2006).

Учитывая влияние лептина на регуляцию массы тела, его концентрацию измеряли методом иммуноферментного анализа иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «Leptin Elisa» фирмы «Diagnostics Biochem Canada Ins» (Canada) (Аметов А.С., 2001).

Помимо этого, выполняли общеклинические (копрограмма) и иммунологические исследования (IgG4, ФНО-альфа).

Всем пациентам проводили инструментальные исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате «iU22» фирмы «PHILIPS» (США) с цветным и энергетическим доплером. Система работает в дуплексном и триплексном режиме и оснащена мультисигментными датчиками от 2 до 10,5 МГц. Изучали количественные и качественные параметры серозальной эхографии органов брюшной полости, по данным которых выявлялась неравномерная гиперэхогенность паренхимы ПЖ, сочетающаяся с тотальным либо сегментарным увеличением органа вплоть до его псевдогипертрофии, отсутствие визуализации главного панкреатического протока, крупноузловой узурацией контуров ПЖ. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии ПЖ оценивали денситометрические показатели паренхимы. Для НСП характерно снижение индекса Хаунсфилда, наличие жировых прослоек в органе, нечеткость контуров структуры перипанкреатической клетчатки, наличие зон фиброза, указывающих на наличие воспалительного процесса в липоматозно-измененной ПЖ.

Критериями исключения являлись острый панкреатит, язвенная болезнь, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), злоупотребление алкоголем.

В качестве скринингового метода установления факта хронического злоупотребления алкоголем использовали опросник CAGE. В него включены следующие вопросы:

C (Cut Down) – Испытывали ли Вы потребность напиться «до отключения»?

A (Annoyed) – Возникает ли у Вас раздражение в ответ на намеки, касающиеся употребления алкоголя?

G (Guilty) – Появляется ли у Вас чувство вины за избыточное употребление алкоголя?

E (Eye-opener) – Употребляете ли Вы алкоголь для устранения похмелья?

При утвердительном ответе на 2 или более вопросов тест на скрытую алкогольную зависимость считался положительным.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ SPSS Statistics 17.0. Различия были проверены на статистическую значимость по непараметрическим критериям Манна–Уитни и точным критериям Фишера. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимыми. В статье приведены средние статистические величины и ошибка средней ($M \pm m$).

По результатам исследования трофологического статуса у больных ЛПЖ и НСП выявлено ожирение различной степени (табл. 2.56).

Таблица 2.56

ИМТ, кг/м ² (степень ожирения)	ЛПЖ, %	НСП, %
25–30 (избыточная масса тела)	10,6	0
30–35 (ожирение I степени)	29,8	25,0
35–40 (ожирение II степени)	44,7	37,5
40–45 (ожирение III степени)	12,8	34,4
45 и более (ожирение IV степени)	2,1	3,1

Среднее значение ИМТ в группе НСП с ожирением составило (35,8±7,2) кг/м², в группе ЛПЖ – (32,6±4,8) кг/м². При измерении окружности живота у больных ЛПЖ у подавляющего большинства (41, (87,2 %) пациент) данный размер превышал 100 см и лишь у 6 (12,8%) – менее 100 см.

При измерении окружности живота у 13 (40,6 %) пациентов с НСП его размер составлял от 120 до 150 см, а у большинства превышал 150 см (59,4 %).

Клиническую картину НСП и ЛПЖ оценивали по характеру болевого синдрома, наличию диспепсических расстройств, нарушению частоты и консистенции стула. Болевой синдром выявлен у 14 больных с НСП (43,8 %). Интенсивность болевого синдрома по ВАШ у большинства больных была в пределах 1 балла. Диарейный синдром диагностирован у 21 пациента (65,6 %), при этом преобладала средняя степень тяжести. Диспепсический синдром различной степени выраженности выявлен у всех больных (табл. 2.57).

Таблица 2.57

Клинические проявления у больных с НСП (%)		
Болевой синдром по ВАШ, балл		
2	3 и более	
31,3	12,5	
Диспепсический синдром		
изжога	отрыжка	метеоризм
28,1	25,0	96,9
Степень тяжести диарейного синдрома		
легкая до 3 раз/сут	средняя 4–6 раз/сут	выраженная 7 и более раз/сут
34,4	21,9	12,5
Копрологическое исследование, % отклонений от нормы		
креаторея	стеаторея	амилорея
100	100	84,4

Таблица 2.58

Клинические проявления у больных с ЛПЖ (%)		
Болевой синдром по ВАШ, балл		
1	2	
29,8	8,5	
Диспепсический синдром		
изжога	отрыжка	Метеоризм
39	32,3	78
Степень тяжести диарейного синдрома		
легкая до 3 раз/сут	средняя 4–6 раз/сут	выраженная 7 раз/сут и более
21,3	70,2	8,5
Копрологическое исследование, % отклонений от нормы		
креаторея	стеаторея	амилорея
25,4	45,7	28,8

Для оценки внешнесекреторной функции ПЖ использовали копрологическое исследование, которое выполнили всем пациентам, при котором у всех больных с НСП выявлены стеаторея и креаторея.

Болевой синдром выявлен у 18 больных с ЛПЖ. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ в 3 балла и более в группе обследованных пациентов не выявлена. Диспепсический синдром в разной степени выраженности выявлен у всех больных с ЛПЖ.

Диарейный синдром диагностирован у 41 (87,2 %) пациентов. У 22 пациентов имела место легкая диарея, у 15 – средней степени тяжести, у 4 – тяжелая диарея (табл. 2.58).

Сравнительные показатели, характеризующие состояние инкреторной функции поджелудочной железы и гомеостаза у больных с НСП и ЛПЖ, представлены на рис. 2.31.

При оценке уровня гликемии у 22 человек (46,8 %) выявлены гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе. Сахарный диабет II типа у – 10 (21,3 %) пациентов. Таким образом, у более половины пациентов (32 человек, или 68,1%) отмечалось нарушение углеводного обмена.

По результатам исследования жирового обмена всех обследуемых выявлена дислипидемия, при этом у 18 (38,3%) – триглицеридемия, у 25 (53,2%) – повышение ЛПНП, у большинства пациентов выявлено снижение уровня ЛПВП – у 31 (66%). Почти у более 1/3 обследуемых пациентов 16 (34%) имела место гиперурикемия. Для ЛПЖ нехарактерна ферментемия: повышение ферментов, по данным исследования, отмечалось лишь у 6 (12,8%) больных: гиперлипаземия – у 1 (2,1%), гиперамилаземия – у 4 (8,5%), диастазы мочи – у 2 (4,3%) соответственно.

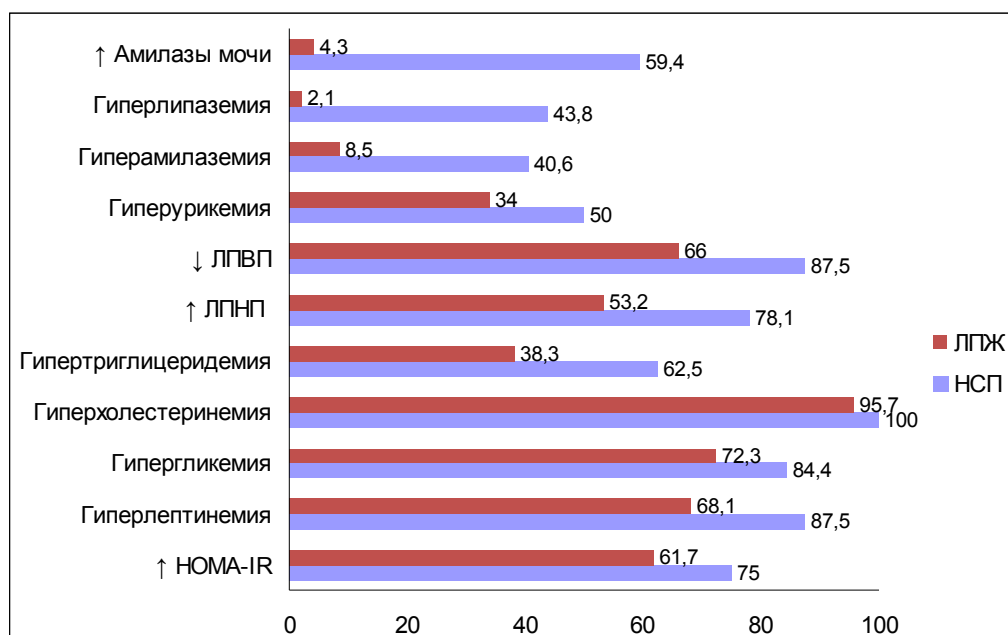


Рис. 2.31. Результаты биохимических исследований у больных с ЛПЖ и НПС (% отклонений от нормы).

Более чем у 1/3 больных (12 человек, или 37,5%) выявлены гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе, а повышение НОМА-индекса – у 24 (75%) больных. Сахарный диабет II типа был у 15 (46,9%) пациентов. Таким образом, у большинства пациентов (27 человек, или 84,4 %) отмечалось нарушение углеводного обмена.

По результатам исследования жирового обмена у всех обследуемых с НСП (100%) выявлена дислипидемия: при этом у 20 (62,5%) – триглицеридемия, у 25 (78,1%) – повышение ХС ЛПНП, у большинства пациентов – снижение уровня ЛПВП (87,5%).

У половины обследуемых пациентов (у 16) имела место гиперурикемия.

Для НСП характерно повышение активности ферментов-индикаторов воспаления ПЖ. Повышение активности ферментов, по данным исследования, отмечено у всех больных: гиперлипаземия – у 14, гиперамилаземия – у 13, а их сочетание – 5 соответственно.

IgG4, α 1-антитрипсин у всех больных были в пределах нормы. Гиперлептинемия выявлена у 28 (87,5 %) больных с НСП и 32 (68,%) с ЛПЖ.

По данным ультразвукового сканирования, гиперэхогенность паренхимы ПЖ выявлена у всех обследованных с ЛПЖ и НСП, крупноузловая неровность контуров – у 27 (84,4 %) и 37 (78,7 %) соответственно. При НСП поджелудочная железа была увеличена сегментарно у 22 (68,8 %) пациентов, тотально – у 5 (15,6 %) больных. У больных с ЛПЖ она увеличена сегментарно у 22 (46,8 %) или тотально у 32 (53,2 %) больных соответственно.

Таблица 2.59

Результаты лабораторно-инструментальных исследований у больных с ЛПЖ и НСП (%)

Стадия НЖБПЖ	Денситометрические показатели паренхимы ПЖ		Степень нарушения экскреторной функции ПЖ			Нарушение углеводного обмена
	≤ 30 ед.	≥ 30 ед.	легкая	средняя	тяжелая	
НСП	43,8	56,2	25,4	44,0	30,5	38,9
ЛПЖ	68,1	31,9	54,2	30,5	15,2	20,3

При сравнении результатов в группах ЛПЖ и НСП выявлено различие денситометрических показателей паренхимы ПЖ. При проведении компьютерной томографии органов брюшной полости у больных с НСП отмечали снижение денситометрических показателей паренхимы ПЖ (менее 30 ед. по Хаунсфилду) у 14 (43,8%), пациентов, у 18 (56,2%) – плотность структуры была выше (30–40 ед.). Напротив, у пациентов с ЛПЖ денситометрические показатели паренхимы ПЖ ≤ 30 ед. отмечались у 32 (68,1%), у $1/3$ больных с НСП (31,9%), показатели были ≥ 30 ед., что обусловлено смешанным фиброзно-липоматозным морфологическим вариантом изменений паренхимы. Также отличались изменения внешнесекреторной и инкреторной функций ПЖ у больных с НСП и ЛПЖ (табл. 2.59).

Таблица 2.60

Размеры различных анатомических отделов ПЖ и уровень лептинемии, ФНО-альфа в зависимости от стадии НЖБПЖ

Стадия НЖБПЖ	Размер ПЖ, см			Уровень лептина, нг/мл	Уровень ФНО-альфа (индуцированная продукция), пг/мл
	головка	тело	хвост		
НСП	2,38 \pm 0,11	2,02 \pm 0,19	2,89 \pm 0,21	14,2 \pm 0,8	274,2 \pm 35,8
ЛПЖ	2,82 \pm 0,19	2,23 \pm 0,17	3,21 \pm 0,16	23,1 \pm 1,4*	221,4 \pm 15,4*

* $p < 0,05$ по сравнению с НСП.

По результатам проведенного анализа выявлено более значительное увеличение всех размеров поджелудочной железы при сонографическом исследовании у пациентов с ЛПЖ, в этой же группе отмечается статистически более высокий уровень гиперлептинемии и низкий ФНО-альфа по сравнению с группой с НПС (табл. 2.60).

Проведенное исследование показало, что ЛПЖ и НСП развивались преимущественно у больных с ожирением. При этом заболевание было нередко ассоциировано с МС и сопровождалось умеренным болевым синдромом, в то время как диспепсический синдром, явления внешнесекреторной и инкреторной недостаточности встречались чаще.

Для ЛПЖ и НСП, кроме того, были характерны нарушения липидного, преимущественно по типу гипертриглицеридемии, и углеводного обменов в виде сахарного

диабета 2-го типа, нарушения толерантности к глюкозе либо гипергликемии натощак. В связи с увеличением массы жировой ткани в организме повышается производство адипокинов, в том числе лептина, и цитокинов, таких как ФНО-альфа, которые можно рассматривать как лабораторные маркеры поражения ПЖ при МС. Наиболее доступными инструментальными методами диагностики ЛПЖ оказались сонографическое исследование и более информативным для НСП компьютерная томография ПЖ, которая позволяет выявлять фиброз органа.

Заключение

1. Клиническая картина липоматоза поджелудочной железы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС характеризуется, преимущественно, олигосиндромным течением с преобладанием диспепсического синдрома и синдрома внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в варианте умеренной стеатореи над болевым абдоминальным синдромом (панкреаталгией), а также стабильным, повышенным или нарастающим индексом массы тела. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с хроническим неалкогольным стеатопанкреатитом более характерна панкреатогенная гиперферментемия, а наиболее информативным инструментальным методом исследования является компьютерная томография, в то время как ультразвуковая визуализация органа преимущественно указывает на признаки липоматоза поджелудочной железы.

2. Клиническая картина хронического неалкогольного стеатопанкреатита у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС характеризуется наличием болевого, диспепсического синдромов и синдрома внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в сочетании с высоким индексом массы тела.

3. Для диагностики хронического неалкогольного стеатопанкреатита у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС целесообразно включать в программу диагностического поиска определение активности амилазы, липазы сыворотки крови, уровня лептина, ФНО-альфа, а также амилазы мочи.

Литература

- Аметов А.С. Влияние лептина на регуляцию массы тела // *Consilium Medicum*. – 2001. – № 2. – С. 126–128.
- Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология – Донецк: Лебедь, 2000. 416 с.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* – 2010. – № 1. – С. 4–13.
- Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома: практ. руководство. – М.: МИА, 2011. – 220 с.
- Ивашкин В.Т., Шифрин, И.А. Соколова И.А. Хронический панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит. – М.: Литтерра, 2014. – 240 с.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. – СПб. [и др.]: Питер, 1999. 505 с.
- Ожирение и избыточный вес // *Информ. бюл. ВОЗ*. – 2014. – № 311 (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/).
- Altinel D., Basturk O., Sarmiento J.M. [et al.]. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas: a clinicopathologically distinct entity // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39, N 3. – P. 392–397.
- Becker V. Exocrine and endocrine morphologic changes in chronic pancreatitis // *Chronic pancreatitis*. – Berlin, 1990. – P. 65–71.
- Bloomgarden Z.T. Developments in diabetes and insulin resistance // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 161–167.
- Greenberg A.S., Obin M.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83. – P. 461–465.
- Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease // E.J. Van Geenen, M.M. Smits, T.C. Schreuder [et al.] // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39, N 8. – P. 1185–1190.
- Van Geenen E.J., Smits M.M., Schreuder T.C. [et al.]. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39, N 8. – P. 1185–1190.
- Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 7075–7080.
- Yasuda M., Niina Y., Uchida M. [et al.]. A case of lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas diagnosed by typical imaging // *JOP*. – 2010. – Vol. 11, N 4. – P. 385–388.

2.3.5. Современные эндоскопические технологии оказания медицинской помощи участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции

В последнее десятилетие большое внимание уделяется развитию новых эндоскопических технологий и методик для наиболее точного и даже «оперативного» эндоскопического диагноза, а также малоинвазивных вмешательств. Все современные методы получения эндоскопического изображения в 2007 г. Японской ассоциацией гастроинтестинальной эндоскопии были разделены на пять категорий: обычная эндоскопия (белый свет), эндоскопия с усилением четкости изображения, эндоскопия с увеличением. Микроскопия, томография (Tajiri H., Niwa H., 2008).

Современный эндоскоп предназначен для выполнения обычной эндоскопии в белом свете с возможностью немедленного перехода с помощью нажатия кнопки в режим узкоспектрального освещения и при необходимости путем плавной ручной регуляции увеличительной линзы в наконечнике эндоскопа перехода к необходимому увеличению до 80 раз (Yao K. et al., 2009). В центре внимания новых эндоскопических методов стоит увеличительная эндоскопия, которая чаще всего сочетается с хромоскопией или узкоспектральной эндоскопией (узкоспектральная увеличительная эндоскопия высокого разрешения (endoscope narrow-band imaging system with magnifying, NBI-ME).

Обычное эндоскопическое исследование в белом свете не позволяет дифференцировать микроструктуру поверхности и диагностировать атрофию, кишечную метаплазию, дисплазию СОЖ (Yao K. et al. 2010). Эндоскопия с высоким разрешением в белом свете (HRE – high resolution endoscopy) улучшает визуализацию поверхности, но так же, по мнению ряда авторов, имеет низкую точность в определении предраковых изменений СОЖ (Eshmuratov A. et al., 2010).

Согласно существующей на сегодняшний день терминологии, предложенной японскими специалистами предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка (СОЖ) считаются гистологически доказанные изменения СОЖ, свидетельствующие о развитии процесса в сторону злокачественного роста, но недостаточные для установления рака в настоящий момент – это атрофия, метаплазия и дисплазия, часто обозначаемые как нестабильный желудочный эпителий. Предраковыми состояниями или заболеваниями, которые могут привести к развитию рака, считаются атрофический гастрит, полипоз, язвенная болезнь, резецированный желудок (Nagayo T. 1977).

Наиболее часто обсуждаемым предраковым состоянием при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта в современной литературе является пищевод Барретта (ПБ). На сегодняшний день, по данным Американского гастроэнтерологического общества, пищевод Барретта трактуется как осложнение гастроэзофагеальной или дуоденогастроэзофагеальной рефлюксной болезни, характеризующееся изменением эпителия дистального отдела пищевода по цилиндрическому типу любой длины, которое может быть распознано при эндоскопии, с гистологическим подтверждением кишечной метаплазии (American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus, 2011).

Начальной процедурой выявления патологических изменений СОЖ является эндоскопия с прицельной биопсией, которая позволяет оценить динамику заболевания и контроль за эффективностью лечения.

Осмотр начинается в белом свете, так как белый свет необходим, чтобы воспринимать естественный цвет объекта. Обычные эндоскопические системы используют практически весь

видимый световой спектр от 400 до 800 нм, позволяя получить изображение, наиболее близко напоминающее макроскопический вид, но эндоскопия в белом свете как обычная, так и с использованием новых видеоэндоскопов с высоким разрешением выявляет очаги патологии минимальных размеров (до 0,3–1,0 см) слизистой оболочки по особенностям цвета и рельефа – поверхностно выступающих, плоских или пониженных поражений, измененному капиллярному рисунку, наличию дефектов – язв, эрозий. Пищевод Барретта при осмотре в белом свете с помощью видеоэндоскопа будет выглядеть как гиперемия слизистой оболочки терминального отдела пищевода различной протяженности, в проксимальном направлении от розетки кардии в виде сплошного циркулярно расположенного участка слизистой оболочки или в виде красноватых «язычков» различной протяженности. Такой осмотр имеет ряд ограничений, так как белый свет недостаточно чувствителен для обнаружения неоплазии и предраковых состояний в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (Мельченко Д.С. 2006, Лукина А.С., 2008. Gerson L.V. et al., 2004).

Поэтому при стандартном подходе, согласно протоколу Сиэтла (Levine D.S., Blount P.L., 2000), должна проводиться систематическая биопсия из каждого квадранта по периметру и каждые 2 см на протяжении измененного пищевода (т.е. при ПБ протяженностью 10 см должно быть выполнено 20 биопсий). Участки с эрозиями, изъязвлением, очаговыми изменениями слизистой оболочки подлежат дополнительной биопсии. Следовательно, такие процедуры достаточно длительны и травматичны. И даже при самом строгом соблюдении протокола при использовании щипцов для биопсии большого размера все равно пропускается до одной трети случаев дисплазии тяжелой степени или раннего рака.

Для улучшения визуализации используется хромоэндоскопия – метод прижизненной окраски слизистой оболочки во время эндоскопического исследования с помощью специальных красителей, которые распыляются на поверхности слизистой оболочки для улучшения обнаружения новообразований и предопухоловой патологии. Методика имеет ряд ограничений – требует использования красителей и катетеров для распыления, что удлиняет полное время процедуры:

- возможно неравномерное распространение красителя на слизистой оболочке;
- при проведении хромоэндоскопии невозможно вернуться к обычному осмотру;
- изображение слизистой оболочки и сосудистого рисунка может быть затенено при помощи окрашивания.

Из прижизненных красителей мы в своих исследованиях наиболее часто использовали:

1) 0,5% водный раствор индигокармина – не окрашивает слизистую оболочку, его применяют для контрастирования ее рельефа. При использовании эндоскопов с высокой разрешающей способностью этот метод позволяет оценивать рельефность ворсинок при подозрении на ПБ;

2) 0,5% водный раствор метиленового синего – подчеркивает ямочный рисунок слизистой оболочки. Клиническое применение метиленового синего при ПБ – тонкокишечная метаплазия. При ПБ окрашивание ткани может быть очаговым или диффузным, у большинства пациентов с длинным сегментом имеется диффузное прокрашивание;

3) 1% раствор уксусной кислоты – подчеркивает ямочный рисунок слизистой оболочки. Использование красителей позволяет подчеркнуть рельеф слизистой оболочки, а также по интенсивности окраски заподозрить патологические очаги с последующим выполнением биопсии из них.

Узкоспектральная эндоскопия (Narrow Band Imaging – NBI) многократно повышает информативность осмотра, используя особенности узкого спектра света, увеличивает контрастность сосудистого русла в поверхности слизистой оболочки. Она предназначена для восприятия объекта не в естественном цвете. Так, вычленена длина волны света 415 нм, чтобы выделять капилляры, находящиеся более поверхностно в слизистой оболочке, и 540 нм для сосудов, более крупных, чем капилляры, располагающиеся глубже относительно поверхности слизистой. Капиллярные кровеносные сосуды на поверхности при наблюдении в NBI воспринимаются в коричневатом цвете, а сосуды в более глубокой части – в цианотичном оттенке.

Диагностические возможности эндоскопического исследования существенно возрастают при использовании увеличительной эндоскопии (magnifying endoscopy – ME), которая чаще всего сочетается с хромоскопией или узкоспектральной эндоскопией (narrow-band imaging system with magnifying endoscopy – NBI-ME). NBI-ME с высокой разрешающей способностью позволяет визуализировать детали поверхности СОЖ и микрокапиллярного русла, в некоторых случаях заменяя хромоскопию (Endo T. et al, 2002; Kara M.A. et al., 2005).

При формировании эндоскопического заключения важно правильно верифицировать ориентиры, описание которых необходимо для объективизации эндоскопического диагноза ПБ и точного определения длины патологического цилиндрического эпителия в дистальном отделе пищевода. В своей работе мы пользуемся Пражскими критериями, предложенными в 2004 году для количественной оценки ПБ, согласно которым С – расстояние от пищеводно-желудочного перехода до уровня циркулярного охвата Z-линией слизистой оболочки пищевода, М – как расстояние от пищеводно-желудочного перехода до самой проксимальной точки Z-линии самого максимального по высоте языка цилиндрического эпителия (Sharma V.K., Dent L., Armstrong D. et al., 2006).

Нами был проведен сравнительный анализ гистологического исследования и скрининговых осмотров различными методиками. 1252 пациента были осмотрены в обычном свете, 81 пациент осмотрен с применением хромоскопии (эта группа пациентов была направлена к нам из других лечебных учреждений с подозрением на ПБ для уточнения диагноза) и 113 пациентам выполнен осмотр в режиме NBI с увеличением. В своей работе мы проанализировали частоту выявления ПБ при различных способах эндоскопического осмотра.

Распространенность пищевода Барретта при скрининговом осмотре в режиме NBI составила 51%, 45,7% – при осмотре с применением хромоскопии. При этом совпадение эндоскопического и гистологического заключений у пациентов, осмотренных в режиме NBI, составляет 90%, тогда как при хромоскопии совпадения составили лишь 72,5%. Необходимо отметить, что при осмотре в режиме NBI с увеличением многократно повысилась выявляемость пищевода Барретта с ультракоротким сегментом.

В наших наблюдениях толстокишечная метаплазия отмечена в 5,7% случаев. Именно эти пациенты требуют пристального внимания и возможно активной лечебной тактики, так как толстокишечный тип метаплазии, может рассматриваться как начальный этап канцерогенеза (Sharma P., Weston A., Morales T. et al., 2000).

Однако необходимо отметить тенденцию к смене радикального подхода (резекция пищевода при обнаружении дисплазии любой степени тяжести в ПБ) – малоинвазивный или консервативный (противорефлюксная терапия, применение различных эндоскопических вмешательств при дисплазии в ПБ). Наиболее распространены методы резекции, диссекции слизистой оболочки, радиочастотной или аргоно-плазменной абляции, криодеструкции или фотодинамической терапии.

Мы провели эндоскопический контроль с использованием методики NBI-ME 15 пациентам с гистологической верификацией КМ толстокишечного типа при ПБ после выполнения аргоно-плазменной коагуляции. Кишечная метаплазия в подавляющем большинстве случаев (91%) имела мелкоочаговый характер до 0,2 см, преимущественно с единичными (до 3) очагами. По материалам нашего исследования в 50% наблюдений после АПК очагов толстокишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода при динамическом наблюдении на фоне консервативной терапии обнаруживалась только желудочная метаплазия. В 75% наблюдений оказалось достаточным проведение одного сеанса АПК. В 25% наблюдений понадобились повторные (до 3 раз) сеансы АПК очагов метаплазии слизистой оболочки пищевода. Каких-либо осложнений при АПК отмечено не было.

Таким образом, частота обнаружения КМ II типа при гистологическом исследовании контрольного биопсийного материала снизилась после аблации очагов метаплазии. Современные модификации гибридных инструментов фирмы «ERBE» (сочетание инъектора с зондом для аргоно-плазменной деструкции тканей) позволяет безопасно увеличить глубину коагуляции при существенном ускорении процедуры. По нашему мнению при толстокишечной метаплазии АПК может служить хорошим дополнением к консервативному лечению или методом выбора в случаях, когда проведение антирефлюксной операции противопоказано. К агрессивным и защитным факторам риска развития ПБ и рака пищевода по последним данным следует отнести: (см. табл. 2.61).

Для выявления истинной частоты пищевода Барретта, уточняющей диагностики в сомнительных случаях, по данным предыдущих осмотров и динамического наблюдения, необходимо применять эндоскопию высокого разрешения с функцией NBI-ME в группе пациентов с риском развития пищевода Барретта (Табл. 2.61). Эту эндоскопическую методику целесообразно включить в стандарт оказания медицинской помощи больным с другими болезнями пищевода (пищевод Барретта) при оказании дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 652 от 27.10.2005 г.). Таким образом, метод эндоскопии высокого разрешения в режиме NBI-ME возможно использовать для выявления и прицельной аблации мелких очагов толстокишечной метаплазии с использованием аргоно-плазменной коагуляции. Эндоскопическая аргоно-плазменная коагуляция может явиться эффективным, малоинвазивным и безопасным методом лечения при пищеводе Барретта, который может применяться даже в амбулаторных условиях.

В отличие от пищевода и толстой кишки микрорельеф поверхности слизистой оболочки желудка существенно различается в теле и антральном отделе. В желудке выделяются две основные функциональные зоны: зона активного кислотообразования, обычно соответствует телу и своду желудка; зона выработки щелочного секрета, обычно соответствует антральному отделу. СОЖ имеет сложный рельеф, в котором выделяют желудочные складки (расправляются при наполнении желудка), желудочные поля и многочисленные желудочные ямки. При воспалительных заболеваниях различного генеза рельеф поверхности СОЖ становится неоднородным и чрезвычайно варибельным. При описании макроскопической эндоскопической картины используют в основном два критерия – изменения рельефа и цвета поверхности. Для увеличительной эндоскопии с использованием узкоспектрального пучка света добавляются еще два критерия оценки СОЖ – микроструктура поверхности слизистой оболочки желудка и субэпителиальное капиллярное

русло. Эндоскопическая картина, которую формируют устья желез на поверхности слизистой оболочки и которую лучше всего видно при исследовании с увеличением и окраской, получила название ямочного рисунка (pit pattern). Железы окружены капиллярами, сплетающимися в характерную регулярную сеть, формируя тонкий микрососудистый рисунок слизистой оболочки (vascular pattern, capillary pattern).

Таблица 2.61

Предлагаемые факторы риска и защитные факторы для развития пищевода Барретта и рака пищевода (Stuart J.S., Rhonda F.S., 2014).

Факторы	Факторы риска развития пищевода Барретта	Факторы риска развития рака пищевода
Пожилой возраст	Да	Да
Белая раса	Да	Да
Мужской пол	Да	Да
Хроническая изжога	Да	Да
Начало симптомов ГЭРБ в возрасте до 30 лет	Да	-
Хиатальная грыжа	Да	Да
Эрозивный эзофагит	Да	Да
Абдоминальная форма ожирения	Да	Да
Метаболический синдром	Да	Да
Курение	Да	Да
Семейный анамнез развития ГЭРБ, пищевода Барретта, рака пищевода	Да	Да
Синдром обструктивного апноэ сна	Да	-
Низкая масса тела в репродуктивном возрасте	Да	Нет
Преждевременные роды	Нет	Да
Употребление красного мяса и продуктов из красного мяса	Да	Да
Носительство вируса папилломы человека	Нет	Да
	Протективные факторы развития пищевода Барретта	Протективные факторы развития рака пищевода
Использование НПВС	Да	Да
Использование статинов	Да	Да
Инфекция H.pylori	Да	Да
Диета с высоким содержанием фруктов и овощей	Да	Да
Воздействие ультрафиолетового облучения окружающей среды	-	Да
Грудное кормление у рожениц	-	Да
Высокий рост	Да	Да

Большинство авторов разделяют СОЖ желудка по микроархитектонике поверхности и капилляров на два отдела – антральный и фундальный (Dinis-Ribeiro M. et al., 2003; Anagnostopoulos G.K. et al., 2007).

Характеристикой для микроструктуры поверхности выбраны: форма, размеры, однородность или регулярность; для микрокапиллярной архитектоники форма, ветвистость, равномерность или однородность, регулярность (Yagi K. et al., 2002; Yao K. et al., 2008, 2009; Tajiri H. et al., 2008).

На сегодняшний день классификационные системы в различных исследованиях отличаются друг от друга, так как проводятся различными эндоскопическими методиками, методиками с различными комбинациями, используется аппаратура разного класса. В многочисленных предложенных классификациях присутствует чрезвычайная вариабельность описания формы и размера (ямки овальные, грушеподобные, вытянутые, расширенные, гиреобразные, округлые, точечные, пунктирные, линейные; сосуды в форме штопора,

катушки, капиллярная сеть паукообразная, разветвленная, в виде «морской звезды» и т.д.), что затрудняет систематизацию структуры.

Многие авторы рассматривают отличительные признаки относительно нормы и общей патологии (атрофия, метаплазия, рак) (Kato M. et al., 2010; Ezoe Y. et al., 2010;).

На основании анализа литературы и собственного опыта, в своей практике пользуемся следующими критериями: микроваскулярной архитектуры (MV) и микроповерхностной структуры (MS) – «vessel plus surface (VS) classification system».

Капиллярные структуры:

1. Регулярная капиллярная структура (Regular microvascular pattern – RMVP): микрососуды, постоянные по форме и размеру, распределены симметрично.

2. Нерегулярная капиллярная структура (Irregular microvascular pattern – IMVP): микрососуды различны по форме и размеру (извилистые, ветвистые или неравномерно разветвленные, с разным калибром и размерами).

3. Отсутствие капиллярной структуры: субэпителиальная капиллярная структура затенена «белой непрозрачной субстанцией» (White opaque substance – WOS) внутри слизистой оболочки.

Микроструктура поверхности:

1. Регулярная микроструктура поверхности (Regular microsurface pattern – RMSP): ямки постоянные по форме и размеру круглые, одинаковы и симметричны – овальные, линейные, трубчатые или ворсинчатые. Наличие WOS является дополнительным маркером регулярности рельефа поверхности и определяется как симметричная структура в пестрой слизистой оболочке.

2. Нерегулярная микроструктура поверхности (Irregular microsurface pattern – IMSP): изменения формы и размера, полиморфизм круглых, овальных, линейных, трубчатых или ворсинчатых ямок. WOS распределено несимметрично.

3. Отсутствующая микроструктуры поверхности (Absent microsurface pattern - AMSP): отсутствие или неопределенная форма и размеры (Yao K. et al., 2008.)

В норме *в теле желудка* архитектура субэпителиальной микрососудистой сети хорошо визуализируется с собирающими венулами. Структура ямок определяется круглой или овальной формы. *В антральном отделе* архитектура субэпителиальной микрососудистой сети определяется в форме катушки, собирающие венулы редко визуализируются, так как анатомически расположены в более глубоких слоях собственной пластинки. Желудочные ямки имеют линейный или сетчатый вид. **Атрофия** слизистой оболочки *в теле желудка* характеризуется нерегулярным устройством сосудистого русла, отсутствием собирающих венул и круглым ямочным рисунком. *В антральном отделе* собирающие венулы не видны, ямки неравномерны, могут плохо определяться, иногда переходя в рубец.

Для кишечной метаплазии выделен ряд характерных признаков – одинаковые для всех отделов желудка – утолщенная сине-белая линия на гребне эпителиальной поверхности – «светло-голубой гребень» [Light blue crest (blue fringe) – LBC] (Uedo N. et al., 2008). Ямки вытянутой, извитой формы, собирающие венулы не видны, но субэпителиальная капиллярная сеть остается видимой, измененный рельеф микроструктуры и микрососудов остается постоянным по форме и размерам (согласно автору, наблюдение в режиме NBI светло-голубого гребня, определенного как светло голубая линия на гребнях крипт, коррелировало с

гистологическим диагнозом кишечной метаплазии с 89% чувствительностью и 93% специфичностью) (Tahara T. et al., 2008; Uedo N., 2008; Yao K. et al., 2009).

Для оценки эффективности узкоспектральной эндоскопии высокого разрешения с функцией увеличения, для выявления атрофии и метаплазии нами проведен сравнительный анализ результатов скрининговых обследований с использованием различных эндоскопических методик (обычной эндоскопии и NBI-ME - эндоскопии) и гистологического исследования биоптатов СОЖ.

Совпадение гистологического исследования и эндоскопического заключения составило 62,8 % при обычном осмотре. Следовательно, преобладает ложноотрицательная эндоскопическая диагностика, что свидетельствует о низкой чувствительности метода. При сходной частоте встречаемости атрофии, подтвержденной морфологическим исследованием (41,5 %), частота при осмотре в режиме NBI-ME составила 38,8 %. При этом совпадение гистологического и эндоскопического заключения составило 93,4 %.

Статистический анализ показал, что частота совпадения эндоскопического и морфологического заключения при атрофии СОЖ достоверно выше при осмотре в режиме NBI-ME ($p < 0,05$).

По локализации и распространенности атрофия СОЖ, согласно морфологическому заключению, в 50 % случаев отмечалась в антральном отделе, в 42,1 % – в антральном отделе и теле желудка, в 4 % – только в теле желудка.

При рутинном осмотре частота выявления КМ не превышала 2% и, в целом, носила достаточно случайный характер и не коррелировала с морфологической верификацией. Гистологическое исследование биопсийного 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 метиленовым синим достоверно повысила частоту эндоскопического выявления метаплазии до 18,4 % при недостоверной тенденции более частого выявления метаплазии морфологическим методом (33,3 %) (табл. 2.62).

Таблица 2.62

Частота совпадения эндоскопического и гистологического заключения о наличии кишечной метаплазии

Вариант осмотра	Количество осмотров, %	Эндоскопическое заключение КМ	Гистологическое заключение КМ
Обычный	203 (100,0)	4 (1,9 * ♦)	58 (28,6*)
С метиленовым синим	114 (100,0)	21 (18,4 ♦)	38 (33,3)
NBI-ME	183 (100,0)	77 (42,1* ♦)	91 (49,7)

*♦ При сравнении в группах ($p < 0,05$).

Кишечная метаплазия определялась в виде мелких различной формы размером от 0,1 до 0,3 см единичных, разбросанных по СОЖ участков, которые в режиме осмотра NBI имели более темный синий цвет по сравнению с окружающей СОЖ, а при использовании оптического увеличения хорошо визуализировался тип тубулярных, извитых, расширенных ямок с нарушением регулярности капиллярной сети и незначительное возвышение над окружающей СОЖ. Чаще всего встречалась тонкокишечная метаплазия как в антральном отделе, так и в теле желудка.

Отличительных признаков эндоскопической картины при осмотре в режиме NBI-ME между тонко- и толстокишечной метаплазией мы не выявили. При гистологическом

исследовании биоптатов СОЖ в 20% случаев КМ определялась без атрофии, на фоне атрофии – как в антральном отделе, так и в теле желудка в 15%.

Среди обследованных пациентов 2-й группы с помощью хромокопии с метиленовым синим только в 8 наблюдениях, по результатам гистологического исследования, на фоне тонко- и толстокишечной метаплазии выявлена дисплазия, во всех случаях слабой степени. Эндоскопическая картина структуры поверхности представлялась в виде крупных тубулярных, иногда различных по форме ямок. В то же время, архитектура микроциркуляторного русла – в виде утолщенных или разнокалиберных сосудов практически не отличалась от кишечной метаплазии.

Результаты анализа эндоскопического осмотра в режиме NBI-ME показывают существенный достоверный рост выявления метаплазии до величины 42,1% при недостоверном превышении частоты выявления ее морфологическим методом. При этом совпадение диагнозов при эндоскопическом и гистологическом исследовании с применением новой методики составило 84,6%. Совпадение эндохромокопического и гистологического заключения составило всего лишь 55,3%.

Полученные данные свидетельствуют о высокой информативности метода узкоспектральной эндоскопии с функцией увеличения в диагностике предраковых состояний слизистой оболочки желудка.

Среди предлагаемых консервативных и хирургических методов лечения предраковых изменений СОЖ значение эндоскопического компонента лечения определено недостаточно. Эндоскопический компонент лечения может выступать как самостоятельным вариантом лечения, так и сочетаться с консервативным или хирургическим лечением. В 2012 г. Европейским гастроинтестинальным эндоскопическим обществом и Российским эндоскопическим обществом предложен алгоритм ведения пациентов с предопухолевыми состояниями или изменениями (Dinis-Ribeiro M et al., 2012).

Пациенты с дисплазией без видимого при эндоскопии патологического участка должны быть взяты под интенсивное наблюдение. При дисплазии высокой степени необходимо повторить исследование немедленно и далее через 6 и 12 мес., при дисплазии низкой степени рекомендовано наблюдение в течение 1 года. Пациентам с видимым при эндоскопии патологическим участком дисплазии или раннего рака показано стадирование процесса и эндоскопическая резекция. Эндоскопическое наблюдение показано пациентам с распространенной атрофией и/или кишечной метаплазией (например, атрофия и/или кишечная метаплазия антрального отдела и тела желудка). Пациентам с распространенной атрофией и/или кишечной метаплазией следует проходить контрольный осмотр каждые 3 года после установления диагноза. В настоящее время нет доказательных данных, чтобы рекомендовать наблюдение пациентам с легкой и умеренной атрофией/кишечной метаплазией слизистой оболочки, ограниченной только антральным отделом желудка. Во всех предлагаемых схемах не дифференцируются в отдельные группы пациенты в зависимости от варианта КМ: тонко- или толстокишечной. Выделяют два основных типа КМ. Метаплазия тонкокишечного типа названа так, потому что ее клетки обладают функционально-морфологическим сходством с клетками тонкой кишки, и она характеризует начальный этап адаптивной перестройки эпителия слизистой оболочки желудка. Толстокишечный тип метаплазии, обладая функционально-морфологическим сходством с толстой кишкой, характеризует нарушение процессов дифференциации в данной клеточной линии, и может рассматриваться как

начальный этап канцерогенеза (Маев И.В. и др., 2006). Поэтому толстокишечный вариант КМ относится к предраковым изменениям слизистой оболочки, и пациенты с этим вариантом метаплазии, по нашему мнению, должны быть выделены в отдельную группу наблюдения, им необходима активная лечебная тактика, отличающаяся от пациентов с тонкокишечной метаплазией, которым возможно проведение наблюдения в указанные выше сроки. Именно эти пациенты требуют пристального внимания и возможно активной лечебной тактики.

Аргоно-плазменная коагуляция участков метаплазии слизистой оболочки желудка является безопасным малоинвазивным методом, который может применяться даже в амбулаторных условиях. Достоинствами метода являются техническая простота, минимальная инвазивность, бесконтактность и возможность прицельного воздействия на зоны поражения через эндоскоп делают этот метод достаточно безопасным. К недостаткам метода следует отнести отсутствие воздействия на патогенетические механизмы, приводящие к развитию толстокишечной метаплазии, недоказанная эффективность при выраженных морфологических изменениях (дисплазия).

Мы использовали АПК у 8 пациентов с гистологическим подтверждением КМ II (или толстокишечной метаплазии) (4 пациента с очаговой КМ антрального отдела и 4 пациента с очаговой КМ в теле желудка) с использованием высокочастотного коагулятора «ARCO 3000» фирмы «Söring GmbH» для моно- и биполярных сечений и бесконтактной аргонной коагуляции с системой контроля подачи газа. АПК производили при объемной скорости потока аргона 2 л/мин и электрической мощности 20 – 40 Вт с помощью зонда-аппликатора диаметром 2,2 мм, проведенного через биопсийный канал эндоскопа с расстояния 5–7 мм от поверхности очага КМ 4–5 импульсами, стандартной продолжительности. Контрольные эндоскопические осмотры с использованием методики NBI-ME проводили последовательно через 2, 4 и 6 мес. с обязательным забором биопсийного материала для гистологического исследования. В процессе проведения АПК и связанных с ней осложнений в последующие сроки наблюдения не отмечены. По результатам исследования КМ в теле не имела регрессии, тогда как в антральном отделе одиночные очаги КМ после абляции не визуализировались в 80%.

Таким образом, ранняя диагностика и динамическое наблюдение пациентов с предраковыми состояниями или изменения СОЖ могут играть роль профилактики рака. NBI и NBI-ME в настоящее время считаются техникой выбора для оптимизации диагностической точности, так как значительно снижает ложноположительные результаты. Однако самый важный вклад этой технологии состоит в четкой визуализацией микрососудистой сети в слизистой оболочке, морфологические изменения которой являются критическим моментом в оценке патологического процесса неоангиогенеза при переходе предракового состояния до злокачественного поражения.

В настоящее время роль скрининговой колоноскопии и полипэктомии является первостепенной в диагностике и профилактике колоректального рака, поскольку опухоли толстой кишки занимают третье место в структуре заболеваемости и смертности от рака в мире. Исследования, проведенные в последнее время, изменили взгляды на развитие колоректального рака, собственно предраковые изменения и состояния. Пересмотру подвергся постулат «рак толстой кишки развивается из аденоматозного полипа» с традиционной цепочкой мутаций.

Анализ результатов использования современных эндоскопических технологий (эндоскопия с увеличением в сочетании с хромозэндоскопией и эндоскопия с усилением четкости изображения) показал, что рак может развиваться из неполипозидных и углубленных

поражений слизистой оболочки. Морфологи описали широкий спектр зубчатых образований, к которым сегодня относят также гиперпластические полипы. Неопластическая подгруппа этих образований представляет собой альтернативный путь колоректального канцерогенеза (Tamura S. et al., 2004). Молекулярные биологи определили 3 отдельных типа повреждений генома, комбинация которых формирует несколько альтернативных цепочек мутаций при развитии рака (Jass J.R., 2007; Samowitz W.S. et al., 2007).

Эндоскопическое исследование позволяет заподозрить опухолевидные поражения или изменения, а применение современных эндоскопических технологий – прогнозировать гистологический характер образования и одновременно определять тактику для колоректальных поражений, имеющих вид поверхностных образований. Заключительным этапом и «золотым стандартом» диагностики является гистологическое исследование, определяющее и подтверждающее диагноз на микроскопическом и клеточно-молекулярном уровне.

Широкое распространение получила методика узкоспектральной эндоскопии (NBI). Результаты многочисленных исследований показали, что нормальная слизистая оболочка, гиперпластические изменения, аденомы и рак толстой кишки обладают различной, характерной для них, эндоскопической картиной ямочного и сосудистого рисунка. В норме ямочный рисунок слизистой оболочки всех отделов толстой кишки примерно одинаков и представлен ямками равномерной округлой формы, а микрокапиллярный рисунок формирует регулярную округлую сеть вокруг ямок эпителия. В 2001 г. S. Kudo и соавт. 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 железисто-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. K. Konishi и соавт. определили точность такой эндоскопической диагностики при морфологическом исследовании, которая составила 92% случаев колоноскопии с увеличением и только 68% случаев при обычной колоноскопии.

Y. Sano и соавт. разработали классификацию поверхностных эпителиальных образований толстой кишки согласно строению капиллярной сети слизистой оболочки при исследовании в узкоспектральном режиме с увеличением (Sano Y. et al., 2005). Авторы выделили три основных типа капиллярного рисунка: capillary pattern (CP) I – регулярный капиллярный рисунок, окружающий ямки эпителия по типу пчелиных сот – характерен для гиперпластических полипов; CP-II – четко видимая микрососудистая сеть на поверхности образования, формирующая округлые, овальные или по типу пчелиных сот ячейки – характерный для неоплазии низкой степени (3,7% – неопластические образования, 93,5% – неоплазия низкой степени, 2,8% – неоплазия высокой степени); CP-III – нерегулярная четко видимая микрососудистая сеть на поверхности образования (присутствует, по крайней мере, один признак нерегулярности: размер, сложное ветвление, извилистость, разрушение) – характерный для неоплазии высокой степени (3,1% – неоплазия, 12,5% – неоплазия низкой степени,

18,8% — неоплазия высокой степени, 65,6% — инвазивный рак). Используются еще несколько классификаций эпителиальных образований толстой кишки на основе строения капиллярного рисунка (по данным узкоспектральной эндоскопии с увеличением): классификация Hiroshima, классификация Showa. С целью упрощения использования и объединения данных классификаций в 2011 г. группой экспертов из Японии, США и Европы была разработана NICE (NBI international colorectal endoscopic), которая может применяться как при обычной колоноскопии, так и при колоноскопии с увеличением. Согласно NICE классификации, выделяются три группы образований толстой кишки: 1) гиперпластические образования; 2) аденомы, внутрислизистый рак и рак с минимальной подслизистой инвазией; 3) рак с глубокой подслизистой инвазией, — на основании определения трех признаков: цвета образования, микрососудистой архитектоники и поверхностного рисунка (Hayashi N. et al., 2013).

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 колоноскопий. При этом было выявлено 219 полипов различной гистологической структуры (табл. № 2.63). Внешний вид полипов описывали согласно Парижской классификации (The Paris endoscopic lassification of superficial neoplastic lesions. esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002) (табл. 2.63).

Таблица 2.63

Частота выявления полипов толстой кишки при рутинной колоноскопии

Размеры полипа, см	Гиперпластический полип		Тубулярная аденома		Тубулярная аденома с дисплазией						Всего	
					слабой		умеренной		тяжелой			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
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	30	13,7	10	4,6	32	14,6	17	7,8	4	1,8	93	42,5
от 1 до 2	9	4,1	2	0,9	8	3,7	13	5,9	3	1,4	35	16,0
более 2	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

Чаще всего выявлялись аденоматозные полипы (58,0%). На втором месте по частоте — гиперпластические (42,0%). Благодаря хорошей подготовке, которая является необходимым условием для проведения тоальной колоноскопии (так как любое содержимое может маскировать маленькие неполипозидные поражения), 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 слабую степень. Несколько иная картина отмечена при анализе результатов колоноскопий, выполненных с использованием эндоскопии высокого разрешения с режимом NBI. Всего было выполнено 1760 колоноскопий. Несмотря на относительное увеличение количества 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 аденоматозные полипы (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 гг.). 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 без дисплазии и с дисплазией слабой степени. Отмечена тенденция к увеличению выявленных полипов с дисплазией умеренной и тяжелой степени на 37% (табл.2.64).

Таблица 2.64

Частота выявления полипов толстой кишки с использованием эндоскопии высокого разрешения при колоноскопии

Размеры полипа, см	Гиперпластический полип		Тубулярная аденома		Тубулярная аденома с дисплазией						Всего	
					слабой		умеренной		тяжелой			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
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	90	22,0	5	1,2	52	12,7	29	7,1	7	1,7	183	44,6
от 1 до 2	16	3,9	3	0,7	6	1,5	12	2,9	7	1,7	44	10,7
более 2	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

Достоверно чаще при колоноскопии с использованием современной технологии выявлялись множественные мелкие (до 0,5 см) полипы на широком основании (Is по Парижской классификации), которые локализовались в различных отделах толстой кишки и были одномоментно удалены в процессе обследования (рис. 2.32).

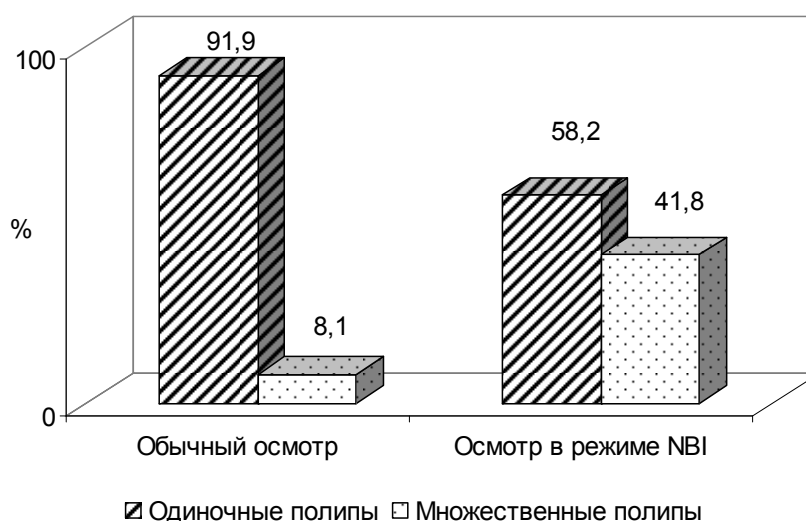


Рис. 2.32. Частота выявления множественных полипов толстой кишки при осмотре в режиме NBI в сравнении с обычным осмотром.

Таким образом, колоноскопия высокой четкости с использованием режима NBI за счет улучшенной детализации структуры поверхности и микрососудистого рисунка увеличила точность эндоскопического осмотра толстой кишки. Вследствие чего отмечено достоверное увеличение выявляемого количества полипов, особенно небольших размеров, не превышающих 0,5 см. 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 ($p < 0,05$).

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 неоплазией низкой степени. Неоплазия высокой степени, характеризующаяся нарушением гистоархитектоники слизистой оболочки с беспорядочным и тесным расположением желез, выявлена в 5,5 % случаев при обычном осмотре и в 4,9 % – при использовании режима NBI (рис. 2.33, в цветной вкладке).

Таким образом, эндоскопия высокого разрешения с применением методики NBI явилась высокоинформативной: увеличили частоту выявления полипов размерами менее 1 см, количество выявленных и одновременно удаленных полипов с интраэпителиальной неоплазией высокой степени. 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 *in situ*.

Система визуализации высокого разрешения 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, на основании которых возможно предположить характер патологических изменений слизистой оболочки ЖКТ до получения результатов гистологического исследования, определить границы поражения, выполнить прицельную или расширенную биопсию, одномоментную эндоскопическую полипэктомию. Применяемые классификации обеспечивают достаточную точность для возможности использования стратегии «резекция и утилизация» и при сочетании диагностического этапа с лечебным - одномоментную эндоскопическую полипэктомию позволяют снизить расходы повторную госпитализацию, подготовку пациента к исследованию, на гистологические исследования, за счет исключения двукратного гистологического исследования удаляемых полипов.

Современные эндоскопические методы исследования расширили диапазон диагностических критериев патологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта для выявления предраковых изменений СОЖ, дифференциальной диагностики новообразований и, как следствие, определили рациональные подходы к раннему лечению выявленной патологии.

При обследовании и лечении ликвидаторов аварии Чернобыльской АЭС широко используется эндоскопическое ультразвуковое комбинированное исследование, при котором ультразвуковой датчик с помощью эндоскопа вводится в полость пищевода, желудка или кишечника с целью получить более чёткие изображения глубоко расположенных органов. При эндоскопическом УЗИ (эндоУЗИ) можно произвести ультразвуковое исследование полых отделов пищеварительного тракта, в которые вводят эхоэндоскоп (стенки пищевода, желудка, толстой и прямой кишки), а также органов брюшной полости, которые находятся в непосредственной близости к желудку или кишке. Это поджелудочная железа, желчные протоки, желчный пузырь и печень. Ультразвуковое сканирование через пищевод дает возможность получить изображение органов средостения. Кроме внутренних органов, можно

определить состояние расположенных в брюшной или грудной полости лимфатических узлов. Благодаря высокой частоте (5 — 20 МГц) ультразвука повышается разрешающая способность исследования, что позволяет различить структуры стенки кишки и прилегающих органов на расстоянии 4—6 см, а также патологические образования малых размеров. ЭндоУЗИ может сочетаться с доплерографией для оценки кровотока в сосудах, а также с тонкоигольной аспирационной биопсией. Перед эндоУЗИ, как и дуоденоскопией, необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) эндоскопом с торцевой оптикой.

В настоящее время показаниями к проведению эндоскопического УЗИ являются (Нечипай А.М. и др., 2013).

- Выявление небольших образований поджелудочной железы, желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков и папиллярной области.
- Определение местного распространения опухолей органов пищеварительной системы (Т-критерий) и наличия лимфорегионального метастазирования (N-критерий) по TNM-классификации.
- Дифференциальная диагностика неэпителиальных образований ЖКТ.
- Уточнение причины образования утолщенных желудочных складок (лимфопролиферативные заболевания, инфекционные заболевания, болезнь Менетрие, злокачественные опухоли, метастатические поражения).
- Обнаружение признаков портальной гипертензии, характеристика варикозного расширения вен пищевода, желудка.
- Диагностика абсцессов при воспалительных заболеваниях толстой кишки.
- Диагностика и характеристика выраженности хронического панкреатита и его осложнений.
- Оценка распространенности и выраженности процесса при остром панкреатите, по возможности выявление этиологического фактора его развития.
- Дифференциальная диагностика кистозных образований поджелудочной железы (различные виды кистозных неоплазий, в том числе муцинпродуцирующие неоплазии, постнекротические кисты и т.д.).
- Выявление и установление локализации нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, что определяет способ их хирургического удаления.
- Диагностика холедохолитиаза (при клинико-лабораторном подозрении на холедохолитиаз и отрицательных данных УЗИ, особенно при нерасширенном желчном протоке).
- Дифференциальная диагностика образований желчного пузыря (полипы, аденомиоз, билиарный сладж, конкременты, воспалительные изменения стенки желчного пузыря).
- Аномальное панкреатобилиарное соединение.
- Доброкачественные новообразования и стенозирующие заболевания в области большого дуоденального соска.
- Оценка эффективности различных видов терапии (EVS, EVL BPB, ESD, химио- и лучевой терапии и т.д.).
- Тонкоигольная аспирационная биопсия под эндо УЗИ – контролем из солидных и кистозных патологических образований, расположенных в стенке пищеварительного тракта и за ее пределами (первичные очаги, метастазы) для морфологической верификации диагноза (цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования, анализ онкомаркеров и других молекулярных маркеров содержимого).

- Дренирующие методики (дренирование псевдокист поджелудочной железы, желчного и панкреатического протоков и др.).
- Формирование различных анастомозов, в частности билиодигестивных.
- Инъекционные методики (введение ботулинического токсина при ахалазии кардии, блокада и нейролизис чревного сплетения при хроническом болевом синдроме в верхнем этаже брюшной полости, в том числе связанном с опухолью поджелудочной железы или хроническом панкреатите, маркировка опухолей тушью, склеротерапия – введение склерозантов при ВРВП, введение контрастного вещества в желчный или панкреатический проток для выполнения холангиопанкреатографии при невозможности транспапиллярного доступа, инъекционное локальное введение противоопухолевых агентов, например, цитоимплантата, препаратов генной терапии).
- Абляция опухолей физическими и химическими методами (радиочастотная абляция, фотодинамическая терапия, введение 95% этанола и др).
- Лучевая терапия опухолей (брахитерапия – имплантация радиоактивных зерен, разметка опухоли для последующей экстракорпоральной лучевой терапии или для высокочастотного ультразвука).

Противопоказаниями к проведению эндоскопического УЗИ могут быть:

Абсолютные:

- крайне тяжелое общее состояние пациента.

Относительные:

- впервые выявленные опухоли у пациентов, не прошедших соответствующего первичного обследования;
- анатомические изменения, препятствующие проведению аппарата (дивертикулы пищевода);
- выраженная коагулопатия и тромбоцитопения (особенно при тонокоигольной аспирационной биопсии).

Техническими ограничениями метода могут быть (Панцырев Ю.М. и др., 2002):

- стенозирующие заболевания пищевода и проксимальных отделов желудка;
- грубая рубцово-язвенная деформация и послеоперационная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки;
- состояние после резецирующих желудок операций (резекция желудка по Бильрот-II, по РУ, гастрэктомия);
- состояние после дренирующих хирургических вмешательств на поджелудочной железе (продольная панкреатикоюностомия, цистоюностомия и т.д.).

Чрескожная эндоскопически гастростомия в современной многопрофильной клинике. В клинической практике при лечении ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС достаточно часто встречаются клинические состояния, сопровождающиеся нарушением поступления в организм пластических и энергетических нутриентов естественным путем, вследствие чего возникает потребность в обеспечении нутриционной поддержки путем частичной коррекции или полного искусственного замещения (Шлапак И.П. и др., 2013). Основными принципами нутриционной поддержки являются своевременность назначения, адекватность и оптимальность сроков ее проведения.

Клинические состояния, при которых возникает потребность в обеспечении нутриционной поддержки (Луфт В.М. и др., 2010; Пасечник И. Н. и др., 2011):

1. Заболевания и критические состояния, сопровождающиеся выраженными явлениями гиперметаболизма и гиперкатаболизма.
2. Заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся нарушением полостного, мембранного пищеварения, всасывания электролитов, витаминов.
3. Онкологические заболевания, вследствие белково-энергетической недостаточности, кахексии.
4. Неврологические заболевания и расстройства психики.
5. Прогрессирующая органная недостаточность.
6. Острые экзогенные отравления и инфекционные заболевания.

Нутриционная поддержка может осуществляться энтеральным и парентеральным путем. Классические показания для парентерального питания включают в себя состояния, когда больной не может или не должен питаться через рот. Преимущества парентерального питания очевидны, когда необходимо быстрое восстановление и поддержание водно-электролитного равновесия, обеспечение энергетических и пластических потребностей организма. Существенным недостатком парентерального пути, в отличие от энтерального, является исключение важного физиологического звена – желудочно-кишечного тракта из процесса доставки и усвоения питательных веществ.

Преимуществами энтерального питания являются (Луфт В.М. и др., 2010; Пасечник И.Н. и др., 2011):

1. Предотвращение атрофии слизистой оболочки, поддержание целостности барьера слизистой оболочки, предупреждение транслокации микроорганизмов.
2. Поддержание иммунного ответа с целью ограничения развития инфекционных осложнений.
3. Улучшение интестинальной перфузии.
4. Стимуляция перистальтики.
5. Профилактика развития стрессорных язв.
6. Уменьшение интралюминальной колонизации патогенными микроорганизмами.
7. Стимуляция продукции гастроинтестинальных гормонов.
8. Более низкая стоимость, в сравнении с парентеральным питанием.
9. Доступность и простота использования метода.

Энтеральное питание может осуществляться различными способами:

- 1) пероральным;
- 2) зондовым (через назогастральный или назоинтестинальный зонд);
- 3) через гастростому или энтеростому.

Показанием к началу энтерального зондового питания является отсутствие у пациентов в течение 1–2 дней самостоятельного питания через рот либо его несоответствие энергетическим затратам организма.

Традиционные способы зондового введения нутритивных смесей ограничены небольшим сроком проведения, так как нередко сопровождаются ранним развитием осложнений со стороны верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта – возникновением синуситов, травматизацией слизистых оболочек, формированием пролежней, неправильным стоянием и неэффективной работой зонда с возникновением регургитации желудочного содержимого.

Поэтому, согласно международному стандарту, при необходимости проведения больному зондового питания продолжительностью более 6–8 нед и/или изначальной невозможности установки назогастрального зонда, показано наложение гастростомы. Эта методика позволяет надежно разобщить ЖКТ и дыхательные пути и не требует длительного нахождения инородного тела в глотке и пищеводе.

По способу наложения гастростомы различают следующие виды гастростом (Луфт В.М. и др., 2010):

- накладываемая открытым хирургическим способом (лапаротомическая);
- чрескожная эндоскопическая гастростомия;
- лапароскопическая гастростомия;
- видеоассистированная гастростомия.

Эндоскопическое обеспечение доступа к ЖКТ позволяет обеспечить эффективное и безопасное проведение энтерального питания. Преимуществами чрескожной эндоскопической гастростомии являются:

- меньшая травматичность;
- возможность наложения гастростомы вне операционной;
- низкая стоимость;
- ранняя адаптация пациентов;
- высокая устойчивость используемых материалов к агрессивным средам.

Показания к наложению чрескожной эндоскопической гастростомы (ЧЭГ):

- Нейрогенная дисфагия (множественный склероз, амиотрофический латеральный склероз, инсульт).
- Злокачественные опухоли с обструкцией, но проходимые для гастроскопа (злокачественные новообразования ЛОР-органов, карцинома пищевода, карцинома желудка).
- Онкологические заболевания, не затрагивающие ЖКТ.
- Ранения и повреждения пищевода, лицевая травма и хирургические вмешательства на челюстно-лицевой области, затрудняющие питание естественным путем.
- ВИЧ-инфекция, хронические воспалительные заболевания кишечника, кистозный фиброз (муковисцидоз), сопровождающиеся нарушением всасывания и потерей массы тела.

Методика ЧЭГ имеет противопоказания: абсолютные и относительные. К абсолютным относятся: глоточная или пищеводная обструкция, не позволяющая выполнить ЭГДС, коагулопатия (протромбиновый индекс менее 70%, число тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген менее 2 г/л), ожидаемая продолжительность жизни менее 3 мес, наличие перитонита, общие противопоказания для проведения зондового питания.

Относительные противопоказания подразумевают под собой: перитонеальный диализ, выраженный асцит, перитонеальный канцероматоз, язвенную болезнь желудка, анатомические дефекты в результате предыдущих операций на органах брюшной полости, спаечную болезнь, выраженную портальную гипертензию и гепатомегалию, морбидное ожирение (III степени).

Будучи малоинвазивной хирургической методикой, ЧЭГ имеет свои осложнения: аспирация содержимого желудка в дыхательные пути, развитие негерметичности стомы и перитонита, кровотечение, желудочно- или кишечнично-кожный свищ, перистомальная инфекция, развитие флегмоны передней брюшной стенки или фасциита.

С целью профилактики инфекционных осложнений до и после наложения ЧЭГ необходимо проведение антибактериальной терапии.

Нами использовалась методика чрескожной эндоскопической гастростомии, при которой гастростома накладывается через переднюю брюшную стенку под непосредственным видеозэндоскопическим контролем, что позволяет точно позиционировать гастростомическую трубку и избежать развития осложнений, ассоциированных со «слепыми» методиками.

В эндоскопическом отделении клиники № 2 было выполнено более 70 чрескожных эндоскопических гастростомий, при этом осложнения наблюдались в 4 случаях (5,7%).

Таким образом, чрескожная эндоскопическая гастростомия, выполняемая в условиях прямого видеозэндоскопического контроля, зарекомендовала себя как надежный, безопасный, высокотехнологичный метод обеспечения нутриционной поддержки, не требующий больших затрат времени, осуществление которого возможно вне операционной, в том числе в палате реанимационного отделения.

Чрескожная пункционная эндоскопически ассистированная трахеостомия в современной многопрофильной клинике. Трахеостомия может выполняться как традиционной хирургической методикой, так и чрескожной дилатационной в условиях операционной или у постели больного. Основное преимущество метода – возможность наложения трахеостомы вне операционной, в условиях отделения реанимации, у постели больного. Отсутствие послойного доступа к трахее расширяет показания к использованию метода у больных с коагулопатиями, местными воспалительными изменениями, ожогами.

Чрескожная пункционная трахеостомия впервые описана в 1955 г. Шелтоном. Общий принцип наложения пункционной трахеостомы сохранился по настоящий момент. Последовательно производится пункция трахеи, заведение проводника, дилатация канала трахеостомы по проводнику, установка трахеостомической трубки в просвет трахеи. Метод неоднократно модифицировался, и в настоящее время наиболее используются два варианта дилатации канала трахеостомы:

- метод Чегила (Ciaglia P. et al., 1985) в модификации «Blue Rhino» с использованием бужа-дилататора переменного диаметра;

- метод Григгса (Griggs W.M. et al., 1990) с использованием зажима Ховарда–Келли.

Изначально метод не предусматривал визуального контроля пункции из просвета трахеи.

С 2014 г. все трахеостомы в нашей клинике накладываются пункционно с эндоскопическим контролем. За два года (2014–2015 гг.) наложена 61 трахеостома. Из них мужчинам – 34 (56%), женщинам – 27 (34%), средний возраст пациентов составил 52 года 6 мес. Больных хирургического профиля – 24 (39%), ожоговых – 11 (18%), неврологического профиля – 26 (43%). В среднем, трахеостома накладывается на 5-е сутки ИВЛ. При временной трахеостомии деканюляция производилась, в среднем, на 21-е сутки.

Частота осложнений составила 2,4% – 4: 3 – кровотечения из подкожной клетчатки (устранено наложением узлового шва) и 1 – кровотечение в просвет трахеи из слизистой оболочки выше трахеостомической трубки (устранено точечной электрокоагуляцией). По литературным данным, частота осложнений для метода Чегила составляет от 2,2 до 12%.

Таким образом, при оказании медицинской помощи ликвидаторам последствий аварии на Чернобыльской АЭС используются эндоскопические диагностические и лечебные вмешательства с применением современной эндоскопической аппаратуры, существенно повышающие диагностическую точность и выявляемость патологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Ранняя диагностика и динамическое наблюдение пациентов с предраковыми состояниями или изменениями СОЖ может играть важную роль в

профилактике рака. Наряду с диагностической эндоскопией, находит широкое использование лечебных и сочетанных эндоскопических вмешательств; для полноценного диагностического исследования с применением всего спектра уточняющих методов, а также проведения эндоскопических вмешательств нередко используется адекватное анестезиологическое пособие или, как минимум, седация; осуществляется интенсивная разработка и внедрение новых оперативных эндоскопических вмешательств.

Литература

- Алгоритм* диагностики и лечения пациентов с пищеводом Барретта / Г.В. Белова, В.В.Соколов, А.А. Будзинский, Д.С. Мельченко// Клиническая эндоскопия. – 2008. – № 1(14). – С. 33–39.
- Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Трухманов А.С. и др. // Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. – М., 2006. – 11 с.
- Лукина А.С. Пищевод Барретта // Клиническая эндоскопия. – 2008. – № 1(14). – С. 42–48.; Мельченко Д.С., Белова Г.В. Пищевод Барретта: клинико-морфологические сопоставления // Мед. визуализация. – 2006. – № 5. – С. 74–82.
- Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // РЖГГК. – 2006. – № 4. – С. 38–48.
- Нечитай А.М., Орлов С.Ю., Федоров У.Д. Эусбука: Руководство по эндоскопической ультрасонографии. М., 2013. – 400с.
- Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Орлов С.Ю. и др. Эндоскопическая ультрасонография при заболеваниях поджелудочной железы // Пособие для врачей. – М.: РГМУ, 2002.
- Пасечник И. Н., Губайдуллин Р. Р., Борисов А. Ю. Основы нутритивной поддержки больных в критических состояниях. – М., 2011. – 160 с.
- Энтеральное питание // Клиническое питание больных в интенсивной терапии: практическое руководство / Под ред. В.М. Луфта, С.Ф. Багненко, Ю.А. Щербука. – СПб., 2010. – С. 206, 214, 215, 232, 380.
- Энтеральное питание / И.П. Шлапак, И.Р. Мальш, Л.В. Згржебловская и др. – Киев: НМАПО им. П.Л. Шупика, 2013. – 24 с.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus // J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 140. – P. 1084–1091.
- 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.
- Anagnostopoulos G.K., Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer // Endoscopy. – 2009 – Vol. 41. – P. 462–467.
- Bansal A., Ulsarac O., Mathur S. et al. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial // Gastrointest Endosc. – 2008 – Vol. 67. – P. 210–216.
- Ciaglia P, Firsching R, Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy: a new simple bedside procedure; preliminary report // Chest. – 1985 – Vol. 87. – P. 715–719.
- Disis-Ribeiro M. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS) Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // Endoscopy. – 2012 – Vol. 44. – P. 74–94.
- Disis-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.
- Eshmuratov A., Nah J.C., Kim N. et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy // Dig Dis Sci. – 2010. – Vol. 55. – P. 1364–1375.
- Ezoe Y., Muto M., Horimatsu T. et al. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressed lesions: a prospective study // Gastrointest Endosc. – 2010. – Vol. 71. – P. 477–484.
- Griggs W.M., Worthley L.I.G, Gilligan J.E. et al. A simple percutaneous tracheostomy technique // Surg Gyne Obstet. – 1990. – Vol. 170. – P. 543–545.
- Hayashi N., Tanaka S., MD, PhD, Hewett D.G. et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) classification // Gastrointest. Endosc. – 2013. – Vol. 78. – P. 25–632.
- Jass J.R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features // Histopathology. – 2007. – Vol. 50. – P. 113–130.
- 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. – Vol. 37 – P. 929–36.
- Kato M., Kaise M., Yonezawa J. et al. Magnifying endoscopy with narrowband imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study // Gastrointest Endosc. – 2010. – Vol. 72. – P. 523–529.
- Konishi K 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. et al. Colorectal tumours and pit pattern // J. Clin. Pathol. – 1994. – Vol. 47 – P. 880 – 885.
- 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.
- Levine D.S., Blount P.L., Rudolph R.E. et al. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 1152–1157.

- Nagayo T.* Precursors of human gastric cancer: their frequencies and histological characteristics. // *Pathophysiol. Carcinogenesis Dig. Org. Proc. 7th Int. Symp. Princess Takamatsu. Cancer Res. Fund. Tokyo, 1976. – Tokyo, 1977. – P. 151-160.*
- Samowitz W.S., Slattery M.L., Sweeney C. et al.* APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer// *Mol. Cancer. Res. – 2007. – Vol. 5. – P. 165–170.*
- Sano Y., Maeda N., Kanzaki A. et al.* Angiogenesis in colon hyperplastic polyp // *Cancer Lett. – 2005. – Vol. 218 – P. 223 – 228.*
- Sharma P., Weston A., Morales T. et al.* Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and the gastric cardia // *Gut. – 2000. – Vol.46 – P. 9–13.*
- Sharma V.K., Dent L., Armstrong D. et al.* The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria // *Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131. – P. 1392–1399.*
- Stuart J. S., Rhonda F.S.* Barrett's esophagus // *Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 836–845.*
- Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et al.* Light blue crest sign, a favorable marker for predicting the severity of gastric atrophy in the entire stomach // *Endoscopy. – 2008. – Vol. 40. – P. 880.*
- Tajiri H., Niwa H.* Proposal for a consensus terminology in endoscopy: how should different endoscopic imaging techniques be grouped and defined? // *Endoscopy. – 2008. – N 40. – P. 775–778.*
- Tamura S., Ueta H., Miyamoto T. et al.* Depressed-type hyperplastic lesion in the colon // *Endoscopy. – 2004. – Vol. 36. – P. 1131.*
- The Paris endoscopic lassification of superficial neoplastic lesions. esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002 // Gastrointest Endosc. – 2003. – Vol. 58 (6 Suppl). – P. 3–43.*
- Uedo N.* Light blue crest (blue fringe): endoscopic diagnosis of pathology // *Endoscopy. – 2008. – Vol. 40. – P. 881.*
- 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.*
- Yao K., Iwashita A., Matsui T.* A new diagnostic classification system by magnification endoscopy and narrow-band imaging in the stomach: microvascular (MV) architecture and microsurface (MS) structure. In: H. Tajiri, M. Nakajima, K. Yasuda, editors. *New challenges in gastrointestinal endoscopy. – Tokyo: Springer; 2008. – P. 169–176.*
- Yao K., Nagahama T., Iwashita A. et al.* «White opaque substance» and «light blue crest» within gastric fl at tumors or intestinal metaplasia: same or different signs? // *Gastrointest Endosc. – 2009. – Vol. 70. – P. 402–403 [Author reply].*

2.4. СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ЕГО ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное хроническое заболевание легких, поражающее до 10% взрослого населения старше 40 лет во всем мире. Исследованиями последних лет установлено, что ХОБЛ характеризуется не только поражением бронхолегочной системы, но и рядом системных проявлений, включая сердечно-сосудистую и опорно-двигательную системы, превращаясь в мультикомпонентное, мультисистемное заболевание. ХОБЛ повышает риск развития ИБС, инсульта, остеопороза, кахексии, мышечной слабости почти в 2–3 раза, независимо от других факторов, таких как курение и возраст. Механизмы, с помощью которых ХОБЛ способствует поражению этих органов-мишеней до сих пор не ясны. В этом обзоре мы рассмотрим ряд частых и значимых внелегочных проявлений ХОБЛ и механизмы их возможного развития.

ХОБЛ – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся прогрессирующим необратимым или малообратимым ухудшением экспираторных дыхательных потоков (Fabbri L.M., Hurd S.S., 2003). У большинства пациентов это заболевание поражает и бронхиальное дерево (приводя к ремоделированию дыхательных путей), и саму паренхиму легких (приводя к эмфиземе и нарушению газообмена). Доминирующими симптомами при ХОБЛ являются хронический (продуктивный) кашель и экспираторная одышка. Однако у существенной части пациентов, страдающих ХОБЛ, имеются внелегочные симптомы и проявления. Например, в далеко зашедшей стадии ХОБЛ наиболее часто имеют место потеря массы тела и кахексия (рис. 2.34). К другим частым манифестациям относятся слабость скелетных мышц, остеопороз, сердечная недостаточность, аритмии, ИБС, инсульт, депрессии и злокачественные опухоли (Sin D.D. et al., 2006). Важно отметить, что тяжесть течения ХОБЛ модифицирует риски этих внелегочных проявлений. Например, при легкой и

средней тяжести ХОБЛ превалируют сердечно-сосудистые осложнения и злокачественные опухоли; в то время как при более тяжелых формах лидирующими внелегочными осложнениями ХОБЛ становятся остеопороз, кахексия и периферическая мышечная слабость (Broekhuizen R. et al., 2006; Sin D.D., Man S.F., 2006; Yende S. et al., 2006). Наличие этих внелегочных проявлений ХОБЛ повышает заболеваемость и смертность пациентов с ХОБЛ (Sin D.D. et al., 2006). В данном обзоре будут рассмотрены наиболее значимые системные эффекты ХОБЛ и их наиболее вероятные механизмы развития, связанные с ХОБЛ, а также возможная роль радиационного воздействия у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС на формирование хронического системного воспаления.

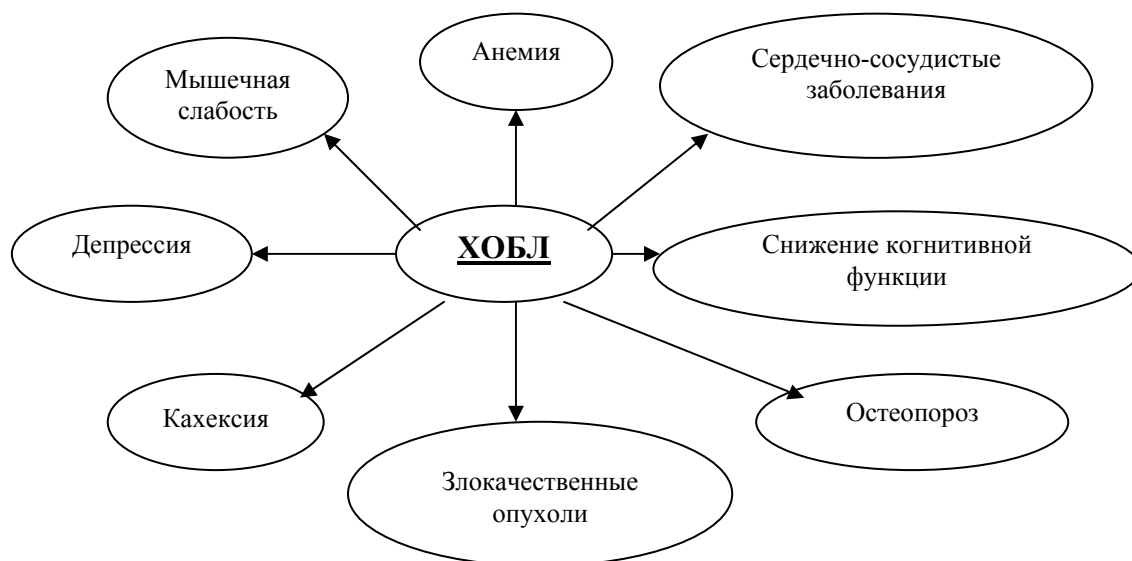


Рис. 2.34. Системные проявления ХОБЛ (Sin D.D. et al., 2006).

Сердечно-сосудистые заболевания

Среди пациентов с I–II стадией ХОБЛ (по классификации GOLD, имеющими $ОФВ_1 > 50\%$ от должного) сердечно-сосудистые события обуславливают до 50% от всех госпитализаций и около трети всех смертей (Anthonisen N.R. et al., 1994). При более тяжелых стадиях ХОБЛ сердечно-сосудистые осложнения обуславливают примерно 20–25% от всех смертей при ХОБЛ (Sin D.D. et al., 2006).

Хотя в общей популяции взрослых людей наиболее частой причиной снижения $ОФВ_1$ являются обструктивные заболевания дыхательных путей, другие болезни также могут ухудшать $ОФВ_1$. Более специфическим индикатором патологии дыхательных путей является снижение соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Используя данные The Third National Health And Nutrition Examination Survey, исследователи показали, что пациенты с тяжелой бронхиальной обструкцией (определяемые как $ОФВ_1 < 50\%$ от должного и $ОФВ_1/ФЖЕЛ \leq 70\%$) имеют в 2 раза большую встречаемость электрокардиографических признаков вероятного или возможного инфаркта миокарда, нежели пациенты без бронхиальной обструкции (Sin D.D., Man S.F., 2006). В исследовании «Malmö Men Born in 1914 Study» Engstrom G. и соавт. показали, что сниженный индекс $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ сам по себе оказался умеренным независимым предиктором коронарных событий (RR, 1.30). Наличие аритмии, зафиксированной при проведении амбулаторно суточного мониторирования ЭКГ, при отсутствии ХОБЛ не ассоциировалось с коронарными событиями (RR, 1.01). Однако у

пациентов с сочетанием ХОБЛ и исходной аритмии риск коронарных событий повышался более чем в 2 раза по сравнению с пациентами без ХОБЛ и без каких-либо эктопических ритмов (RR, 2.43; 95% CI, 1.36 to 4.32) (Engstrom G. et al., 2001). Эти данные подтверждают, что бронхиальная обструкция оказывает негативное воздействие на больное сердце, повышая его уязвимость перед острыми коронарными событиями.

Сердечно-сосудистые события составляли около 42% от первичных госпитализаций и 48% повторных госпитализаций. Частота госпитализаций в связи с инфекцией нижних дыхательных путей составляла лишь треть от сердечно-сосудистых событий. На каждые 10% снижения ОФВ₁ повысилась смертность: от различных причин – на 14%, от кардиоваскулярных осложнений – на 28%, также на 20% повысилась частота не фатальных сердечнососудистых событий (с поправкой на другие сопутствующие факторы, такие как возраст, пол, статус курения и проводимое лечение) (Anthonisen N.R. et al., 1994).

При более тяжелых формах ХОБЛ дыхательная недостаточность становится более важной причиной смертности.

Curcendall S. M. В и соавт., например, показали, что пациенты с ХОБЛ в 1,76 раза чаще страдают аритмией (95% CI, 1,64 и 1,89), в 1,61 раза – стенокардией (95% CI, 1,47 и 1,76), в 1,61 раза чаще у них развивается инфаркт миокарда (95% CI, 1,43 и 1,81), и в 3,84 раза – застойная сердечная недостаточность (95% CI, 3,56 и 4,14). Коэффициент риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХОБЛ оказался 2,07 (95% CI, 1,82 и 2,36) (Curcendall S.M. et al., 2006). Сниженная легочная функция также повышает риск фибрилляции предсердий. В одной из работ риск обуславливающей госпитализацию фибрилляции предсердий был в 1,3 раза больше у пациентов с ОФВ₁ в интервале от 60 до 80% от должного, и в 1,8 раза больше у пациентов с ОФВ₁ менее 60% от должного, по сравнению с теми, чьи показатели ОФВ₁ были более 80% от должного (Buch P. et al., 2003).

Таким образом, снижение ОФВ₁ (так же как снижение индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ), симптомы ХОБЛ и клинический диагноз ХОБЛ – все являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий. Даже относительно небольшое ухудшение легочной функции повышает риск желудочковой аритмии, коронарных событий и смертности от сердечно-сосудистых причин в 2 раза независимо от эффекта курения. У пациентов с легкой и средней тяжести ХОБЛ сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующими причинами госпитализации, обуславливая от 40 до 50% от всех случаев стационарного лечения. Они же являются второй лидирующей причиной смертности, уступая лишь раку легких, и составляя до 25% от всех смертей. В среднем, 10% ухудшение ОФВ₁ среди пациентов с ХОБЛ повышает риск сердечно-сосудистых событий приблизительно на 30% (Anthonisen N.R. et al., 1994).

При более тяжелых формах ХОБЛ дыхательная недостаточность становится более важной причиной смертности.

Модель взаимосвязи ХОБЛ и сердечно-сосудистых событий

Почему ХОБЛ предрасполагает к сердечно-сосудистым событиям? остается загадкой. ХОБЛ и ИБС имеют общие факторы риска, включая пожилой возраст, курение сигарет и воздействия поллютантов окружающей среды. Однако даже среди относительно молодых и некурящих ХОБЛ остается независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, указывая на наличие иных механизмов. В течение последних 5 лет был предложен ряд возможных объяснений (рис. 2.35).

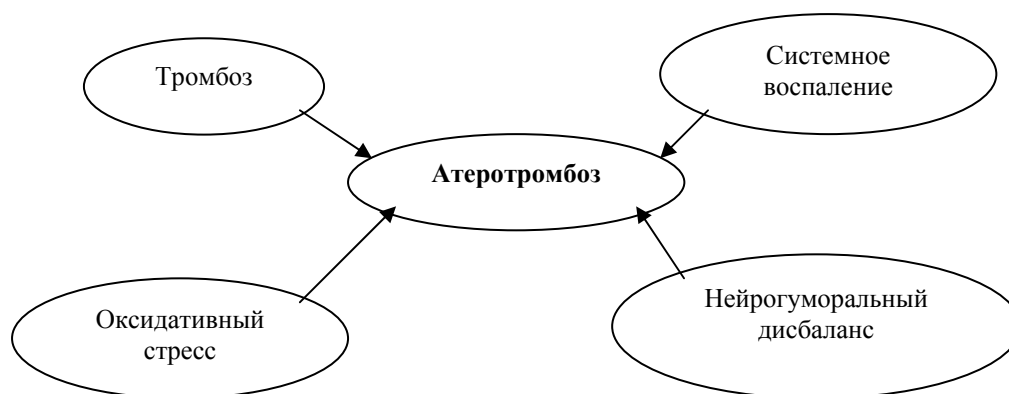


Рис. 2.35. Потенциальные механизмы влияния ХОБЛ на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Первый механизм связан с воспалением. Постулируется, что при ХОБЛ персистирующее легочное воспаление способствует высвобождению про-воспалительных хемокинов и цитокинов в системную циркуляцию. Эти медиаторы затем стимулируют различные органы-мишени, включая печень, жировую ткань и костный мозг, к высвобождению излишнего количества острофазовых протеинов, клеток воспаления и вторичных цитокинов в системную циркуляцию, приводя к состоянию постоянного низкоуровневого системного воспаления. Системное воспаление, в свою очередь, неблагоприятно влияет на кровеносные сосуды, способствуя формированию бляшек, и в некоторых случаях – к их нестабильности и разрыву (Sin D.D. et al., 2005). Соответственно этой теории W.Q. Gan и соавт. обнаружили, что пациенты с ХОБЛ имеют значительно более высокие уровни циркулирующего С-реактивного белка (СРБ), неспецифического, но однозначного биомаркера системного воспаления по сравнению с пациентами, не страдающими ХОБЛ, независимо от сопутствующего фактора, такого как курение (Gan W.Q. et al., 2004). Среднее различие в уровнях СРБ между пациентами ХОБЛ и группой сравнения было 0,53 ед. (95% CI, 0,34 и 0,72) или 1,86 мг/л (95% CI, 0,75 и 2,97 мг/л). Другие биомаркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ оказываются также повышенными. Среднее различие в уровнях фибриногена плазмы, например, было 0,47 ед. (95% CI, 0,29 и 0,65) или 0,37 мг/л (95% CI, 0,18 и 0,56 мг/л) по данным проведенного анализа. Имеются строгие эпидемиологические данные, связывающие системное воспаление с атеросклерозом, ИБС, инсультом и коронарными смертями (Danesh J. et al., 2005). При обострениях ХОБЛ отмечается еще большее возрастание уровня системного воспаления.

Гемостаз и тромботический путь могут также играть свою роль как при ХОБЛ, так и при ИБС (Wu K.K., Thiagarajan P., 1996). Одним из инициирующих этапов тромбоза является адгезия тромбоцитов к коллагену. После адгезии тромбоцитов к клеточной поверхности они становятся активированными и запускают высвобождение аденозиндифосфата и тромбоксана А₂, которые, в свою очередь, привлекают следующие порции тромбоцитов к данному участку.

Логично, что повышенные циркулирующие уровни тромботических факторов должны повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение в циркуляции уровней ингибитора-1 – активатора плазминогена, который нейтрализует эффекты тканевого активатора плазминогена, также ассоциировались с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Lloyd C.J., Hsueh W.A., 2003).

Пациенты с ХОБЛ имеют повышенные циркулирующие уровни тромбина, комплекса [тканевой активатор плазминогена + ингибитор активатора плазминогена (tPA-PAI)] и β -тромбоглобулина, являющегося маркером активации тромбоцитов (Ashitani J. et al., 2002). В период обострений отмечается дальнейшее повышение плазменных уровней фибриногена, что может вносить вклад в аномальный гемостаз и тромбоз у таких пациентов (Wedzicha J.A. et al., 2000). Необходимы дальнейшие работы для уточнения вклада этого механизма в повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, обнаруживаемых при ХОБЛ.

Нейрогуморальный дисбаланс. Избыток активности симпатической нервной системы имеет четкую взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Mancia G. et al., 1999). При тяжелом ХОБЛ у пациентов наблюдается избыток адренергической активности.

Оксидативный стресс индуцирует эндотелиальную дисфункцию (Elahi M.M., Matata V. M., 2006). Производимые из кислорода свободные радикалы, такие как супероксидные анионы, нарушают сосудодвигательную функцию эндотелия (Cai H., Harrison D.G., 2000). Оксидативный стресс может ослаблять вазодилатацию, рост эндотелиальных клеток и способствовать формированию бляшек и их повреждению (Sugiyama S. et al., 2004). Антиоксиданты, с другой стороны, улучшают эндотелиальную функцию у пациентов с ИБС (Azen S. P. et al., 1996). Лейкоциты при их активации могут генерировать значительные количества оксидативного стресса путем индукции ферментов, таких как НАДФ-оксидаза, супероксиддисмутаза, синтаза оксида азота и миелопероксидаза. Когда оксидантная нагрузка оказывается избыточной по отношению к антиоксидантной емкости органа, белки, жиры, углеводы и ДНК-материал в локальном окружении могут быть модифицированы путем окисления, приводя к повреждению ткани. Оксиданты также могут вызывать воспаление. Воспаление, в свою очередь, может генерировать дополнительное количество различных оксидантов, создавая положительную обратную петлю (Azen S. P. et al., 1996).

Пациенты с ХОБЛ испытывают больший оксидативный стресс, чем группа контроля. Нагрузка еще более увеличивается у тех пациентов, которые продолжают курение, и у пациентов с более частыми обострениями ХОБЛ (Rahman I. et al., 1996). Величина оксидативного стресса у этих пациентов показывает обратную корреляцию с ОФВ₁ (в процентах от должного), демонстрируя доза-зависимую взаимосвязь (Nadeem A. et al., 2005). Локальный оксидативный стресс в периферических мышцах у пациентов с ХОБЛ сочетается со снижением мышечной силы (Couillard A. et al., 2003). Этиология оксидативной нагрузки при ХОБЛ, вероятнее всего, многофакторная. Гипоксемия, недостаточное питание, воспаление, инфекции и курение вносят свой вклад (Koechlin C. et al., 2005). Поскольку у пациентов с ХОБЛ нарушается оксидант/антиоксидантный баланс с развитием оксидативного стресса, вполне правдоподобно, что избыток оксидантной нагрузки может способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистых событий.

Кахексия и пищевые нарушения

Кахексия определяется как чрезмерная потеря массы тела на фоне текущего заболевания, ассоциированная с диспропорциональным уменьшением мышечной массы (Owen S. A., 2005). Потеря массы тела, связанная с голоданием, с другой стороны – ассоциируется с непропорциональным уменьшением жировой массы. Кахексия и потеря массы тела часто обнаруживаются у пациентов с ХОБЛ и ассоциируются с низкой функциональной емкостью, худшим состоянием здоровья и повышенной смертностью. Превалирование потери массы тела

при ХОБЛ усиливается по мере прогрессирования заболевания. При легкой и средней степени тяжести ХОБЛ только у 10–15% пациентов наблюдается значимая потеря массы тела (Creutzberg E. S. et al., 1998). Хотя кахексия при ХОБЛ поражает весь организм, скелетная мышечная масса оказывается особенно уязвимой. Жировая масса, с другой стороны, остается нетронутой даже в самой последней стадии заболевания. Таким образом, большинство пациентов со средней тяжестью и тяжелой ХОБЛ имеют существенно сниженную нежировую массу. Эти изменения в составе тела могут также иметь место в ранних стадиях заболевания и даже при отсутствии значительной потери общей массы тела (Agusti A. G., 2005). Таким образом, хотя общая масса тела является полезной мерой мониторинга у пациентов с ХОБЛ-обусловленной кахексией, но с учетом указанных обстоятельств она может вводить в заблуждение; измерение массы тела без учета массы жировой ткани (fat-free mass) может быть более чувствительным маркером активности заболевания и исходов ХОБЛ.

ХОБЛ-обусловленная кахексия – это независимый фактор риска заболеваемости и смертности. В недавнем исследовании R.Hallin и соавт. обнаружили, что у пациентов, госпитализируемых по поводу обострений ХОБЛ, данные о потере массы тела за последние 12 мес. и исходная масса тела пациентов независимо друг от друга коррелировали с повышенным риском возникновения новых обострений. Риск смертности повышался значительно как только индекс массы тела пациентов (ИМТ) достигал 25 кг/м^2 или менее (Hallin R. et al., 2006). У пациентов с легкой и средней степенью тяжести ХОБЛ (ОФВ₁ более 50% от должного) взаимосвязь между ИМТ и смертностью имела U-образную форму с крайностями ИМТ, имеющими худший прогноз, а ИМТ в промежутке между 20 и 25 кг/м^2 давал лучший прогноз. У пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ (ОФВ₁ менее 50% от должного) взаимосвязь между ИМТ и смертностью имела линейную (обратную) зависимость; прогноз прогрессивно ухудшался по мере снижения ИМТ (Landbo C. et al., 1999). В исследовании «Copenhagen City Heart Study», например, смертность от ХОБЛ была в 2,2 раза выше у пациентов с ОФВ₁ менее 50% от должного, которые имели ИМТ менее 20 кг/м^2 , при сравнении с таковыми с ИМТ от 20 до 25 кг/м^2 , и более чем в 7 раз выше при сравнении с теми пациентами, чей ИМТ был 30 кг/м^2 и выше (Landbo C. et al., 1999).

Дисфункция скелетных мышц и снижение толерантности к физической нагрузке

По мере усиления тяжести заболевания пациенты с ХОБЛ начинают жаловаться на снижение способности к физическим нагрузкам и слабость мышц. Объективно у них обнаруживается дисфункция скелетных мышц, особенно бедер и плеч. Дисфункция скелетных мышц при ХОБЛ, главным образом, обусловлена потерей их массы (Schols A. M., 2000). В то же время, у этих пациентов утрачивается выносливость к физическим нагрузкам и возникают жалобы на утомляемость и одышку при самой минимальной степени физической нагрузке (Sin D.D. et al., 2004). Эти симптомы сокращают способность пациентов к физическим нагрузкам и ставят под угрозу тренированность их сердца, что еще далее ограничивает их толерантность к нагрузкам, создавая порочную нисходящую спираль, приводящую в итоге к генерализованной немощности и неподвижности (Montes de Oca M. et al., 1996). Неудивительно, что дисфункция скелетных мышц вносит свой вклад в ухудшение состояния здоровья пациентов с ХОБЛ и существенно повышает риск смертности, независимо от традиционных маркеров смертности при ХОБЛ, таких как исходная легочная функция, возраст и курение сигарет (Marquis K. et al., 2002). Это также подтверждается тем,

что раннее введение специальных комплексов упражнений может несколько задержать ухудшение состояния здоровья, связанного с мышечной дисфункцией, и повысить толерантность к нагрузкам и выносливость этих пациентов (Sin D.D. et al., 2003).

Остеопороз и переломы

Сниженная костная масса – частая находка у пациентов с ХОБЛ. Риск остеопении, определяемой когда значение минеральной плотности кости оказывается меньше, чем на 1.0 стандартное отклонение (standart deviation, SD) (T scores of $-1,0$) ниже выровненных по полу средних значений минеральной плотности кости 20–29-летних людей белой расы, повышается на 30% при средней тяжести (ОФВ₁ между 50 и 80% от должного) и на 70% при тяжелой степени ХОБЛ (ОФВ₁ менее 50% от должной) (Sin D.D. et al., 2003). Риск остеопороза (T scores $-2,5$ и ниже) повышается в 2,1 раза при средней тяжести ХОБЛ и в 2,4 раза при тяжелом течении ХОБЛ. У пациентов с тяжелой ХОБЛ наблюдается 60% остеопений и 10% остеопороза среди мужчин, 76% остеопений и 33% остеопороза – среди женщин (Sin D.D. et al., 2003). Похожие результаты были обнаружены в исследовании 62 пациентов Jorgensen и соавт. (Jorgensen N.R. et al., 2007), которые показали, что 68% участников исследования имеют остеопороз и остеопению. Неудивительно с учетом этих данных, что у пациентов с ХОБЛ имеет место повышенный риск переломов вследствие остеопороза (RR, 1,61; 95% CI, 1,52 и 1,71). Этот риск усиливается у пациентов со сниженной массой тела (ИМТ менее 20 кг/м²; RR, 2,54) и у тех, кто переносит обострения (RR, 2,02). Пациенты с ХОБЛ особенно склонны к переломам позвоночника (de Vries F. et al., 2005). Этот риск у них повышается в 4–8 раз по сравнению с пациентами без ХОБЛ. Сопутствующее применение ингаляционных глюкокортикоидов может еще более усиливать риск на 10–50%, хотя эта взаимосвязь остается все-таки довольно преувеличенной (Lee T.A., Weiss K. B., 2004).

Другие системные проявления ХОБЛ

Пациенты с ХОБЛ имеют повышенный риск развития депрессии (Coultas D. B. et al., 2007), когнитивной дисфункции, особенно страдающие от гипоксемии (Antonelli I.R. et al., 2003), и хронической анемии (Cote C. et al., 2007). Все эти факторы сочетаются с неблагоприятными исходами при ХОБЛ.

Радиация и воспаление

В последние десятилетия накапливается огромное количество данных, доказывающих повышение частоты неопухолевых заболеваний среди людей, перенесших радиационное облучение и, прежде всего, заболеваний сердечно-сосудистой системы. Развитие последних связывают с запущенным ионизирующим облучением хроническим вяло текущим низкоуровневым воспалительным ответом, который сам по себе является широко признанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, по данным японских исследователей, отмечалось повышение уровней провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерферона-гамма (ИНФ- γ), но также и повышение уровней преимущественно противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10) у людей, переживших атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки (Neriishi K. et al., 2001; Hayashi T. et al., 2003; Hayashi T. et al., 2005; Shimizu Y. et al., 2010). Так, например, в этих исследованиях отмечалось

значимое повышение уровней С-реактивного белка и интерлейкина-6. После перерасчета с учетом возраста, мужского пола, индекса массы тела и наличия инфаркта миокарда в анамнезе уровень повышения СРБ составлял около 28% на 1 Гр поглощенной дозы ионизирующего излучения, а уровень повышения ИЛ-6 составлял 9,8% на 1 Гр. Кроме того, повышенные уровни СРБ и ИЛ-6 коррелировали с повышением процентного содержания CD4+ Т-хелперов в популяции лимфоцитов периферической крови. Данные исследования также подтвердили имеющиеся положительные корреляции между уровнями поглощенной дозы, уровнями провоспалительных факторов крови и частотой развития сердечно-сосудистых и других неопухолевых заболеваний (например респираторной и пищеварительной систем). Дополнительно было отмечено ускорение старения с увеличением дозы облучения, по подсчетам японских авторов каждый поглощенный 1 Гр радиации эквивалентен потере около 9 лет жизни.

Сходные данные были получены в других исследованиях, посвященных изучению здоровья людей, подвергшихся радиационному облучению: ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Сысоев К.А. и соавт., 2000; Ivanov V.K. и соавт., 2006), рабочих «Маяка» (Azizova T.V., 2009), рабочих Британской государственной ядерной компании (British Nuclear Fuels plc, BNFL) (McGeoghegan D. et al., 2008), рабочих ядерной промышленности 15 стран по данным IARC (International Agency for Research on Cancer) (Vrijheid M. et al., 2007).

Ряд авторов считают, что ионизирующее облучение в низких дозах, обусловленное профессиональной деятельностью, медицинскими процедурами и воздействием окружающей среды, может способствовать повышению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (Hauptmann M. et al., 2003; Howe G.R. et al., 2004; Carr Z.A. et al., 2005; Ivanov V.K., 2007; Muirhead C.R. et al., 2009).

До настоящего времени остается неясным точный механизм воздействия малых доз ионизирующей радиации на системную циркуляцию. Сердечно-сосудистая система долгое время считалась радиорезистентной в связи с чрезвычайно низкой пролиферативной активностью эндотелиальных клеток и клеток соединительной ткани, а также отсутствием митозов среди кардиомиоцитов (Lauk S. et al., 1990). Однако с распространением радиотерапии онкологических заболеваний и увеличением срока наблюдения за перенесшими ее пациентами распространенность сердечно-сосудистой патологии среди них значительно возросла.

Как в крупных, так и в мелких кровеносных сосудах эффекты радиационного облучения затрагивают эндотелий и провоспалительный каскад. Большое количество исследовательских работ посвящены влиянию радиации на эндотелиальные клетки *in vitro*, и ряд работ посвящены исследованиям *in vivo* (Schultz-Hector S., Trott. K.R., 2007). Было показано, что дозы более 0,5 Гр вызывают временную гиперэкспрессию адгезионных молекул, таких как Е-селектин, PECAM и ICAM-1, цитокинов включая ИЛ-6 и ИЛ-8 (Van der Meeren A. et al., 1999), TGF- β (Milliat F. et al., 2006), а также повышенное высвобождение протромботического фактора Виллебранда (Voerma M. et al., 2004). Транскрипционный фактор NF κ B, который играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза в отсутствие радиации, как было показано, также вовлечен в провоцируемую радиацией избыточную регуляцию адгезионных молекул (Hallahan D.E. et al., 1998). Сверх того, формирование пенистых клеток может, как было показано, активироваться под воздействием радиации

независимо от клеток эндотелия (Katayama I. et al., 2008). Однако взаимодействие этих изменений в эндотелии крупных артерий in vivo до конца не известно.

Существующие данные свидетельствуют, что провоспалительный ответ на радиацию, потеря клеток или функциональные изменения эндотелия, или повреждение микрососудов могут быть ранними событиями в каскаде патологических изменений, ведущих к вызванным радиацией заболеваниям сердца и сосудов (Basavaraju S.R. et. al., 2002; Schultz-Hector S., Trott K.R., 2007; Hendry J.H. et. al., 2008; Little M.P. et. al., 2008).

Через 25 лет после аварии с января 2012 по сентябрь 2012 г. были проанализированы 70 историй болезни ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЛПА), профессиональная деятельность которых в 1986 г. была связана с непосредственным участием в мероприятиях по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (строители, дорожные рабочие, техники, вертолетчики и т.п.) с диагнозом ХОБЛ, которые находились на стационарном обследовании в период 2007–2010 гг. на базе пульмонологического отделения ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России. Суммарная доза радиационного облучения (согласно официальным документам) составила от 5 до 42 бэр.

Диагноз ХОБЛ выставляли на основании сбора жалоб, анамнеза, физикального обследования и результатов обследования, представленных в табл. 2.65.

Таблица 2.65

Методы обследования ЛПА страдающих ХОБЛ.

Исследование
Кровь
Клинический анализ крови с тромбоцитами
Глюкоза
NT-pro BNP
Альфа-1-антитрипсин
Иммуноглобулин Е общий
Интерлейкин-1β (в сыворотке крови и культуре лимфоцитов)
Интерлейкин-4 (в сыворотке крови и культуре лимфоцитов)
Интерлейкин-6 (в сыворотке крови и культуре лимфоцитов)
Интерлейкин-8 (в сыворотке крови и культуре лимфоцитов)
ФНО (в сыворотке крови и культуре лимфоцитов)
СРБ
Моча
Клинический анализ мочи
Мокрота
Анализ мокроты общий
Анализ мокроты на ВК
Промывные воды бронхов
Брохоальвеолярный лаваж при броноскопии
Общий анализ промывных вод бронхов
Промывные воды бронхов на цитологию
Промывные воды бронхов на ВК
Промывные воды бронхов ИЦХ с моноклональными антителами к микобактерии туберкулеза
Инструментальные исследования
ЭКГ
ЭХО-КГ
Комплексное исследование легких
МСКТ лёгких с пульмо-программой
Психодиагностическое обследование

Комплексное обследование легких включало в себя бодиплетизмографию с пробой с бронхолитиком, диффузионный тест, определение максимального давления при вдохе (P_{imax}) и максимального давления при выдохе (P_{emax}), что позволяло оценить силу

дыхательной мускулатуры. Оценку показателей функции внешнего дыхания методом бодиплетизмографии производили с помощью аппарата «Master Screen Body» фирмы «Jaeger».

Эхокардиографию проводили для оценки морфологического состояния отделов сердца и величины систолического давления в легочной артерии.

Кроме стандартных клинических и биохимических показателей, была произведена оценка некоторых маркеров воспаления. Измерение уровней СРБ, ФНО- α и ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 проводили у всех пациентов в день исследования функции внешнего дыхания и определения давления в легочной артерии. ФНО- α и ИЛ-6 определялись методом ИФА с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Также рассчитывали индекс массы тела, оценивался стаж курения, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Контрольная группа представлена 35 больными с ХОБЛ, не подвергавшихся радиационному воздействию. По возрасту, половому составу, стажу курения, тяжести течения ХОБЛ она не отличалась от больных ЛПА на ЧАЭС.

Проведен анализ некоторых демографических показателей, которые отражены в табл. 2.66.

Таблица 2.66

Демографические данные ЛПА, страдающих ХОБЛ ($M \pm m$)

Пациенты	70
Пол	Мужчины
Возраст, лет	$54,0 \pm 10,5$
Длительность ХОБЛ (анамнестически)	$16,5 \pm 13,4$
Стаж курения, пачек/лет	$21,4 \pm 19,6$
Индекс массы тела, $кг/м^2$	$24,6 \pm 5,6$

Маркеры воспаления

Был проведен статистический анализ с целью выявления различий в уровнях СРБ, ФНО- α и интерлейкина-6 в контрольной группе практически здоровых лиц – 20 (1-я группа), с группой больных с ХОБЛ – 35 пациентов (2-я группа) и группой ЛПА, страдающих ХОБЛ – 70 больных (3-я группа). Все группы были репрезентативны по полу, возрасту. Результаты исследования представлены в табл. 2.67.

Таблица 2.67

Маркеры воспаления в сравниваемых группах

Маркеры воспаления	Контрольная группа, n=20	Больные с ХОБЛ, n=35	ЛПА, страдающие ХОБЛ, n=70
СРБ	$1.8 \pm 0,6$	$3.1 \pm 0,5^*$	$4.2 \pm 0,3^{**}$
ФНО- α	$1.5 \pm 0,4$	$2.6 \pm 0,3^*$	$3.7 \pm 0,4^{**}$
интерлейкина-6	$4.7 \pm 1,0$	$7.4 \pm 2,0^*$	$10.5 \pm 2,1^{**}$

* $p < 0,05$ между контрольной группой с больными ХОБЛ не подвергавшихся радиационному облучению.

** $p < 0,05$ между больными с ХОБЛ и ЛПА, страдающими ХОБЛ.

Проведенное нами исследование подтвердило общепризнанный факт того, что при ХОБЛ имеет место системное воспаление, подтверждающееся достоверным повышением основных маркеров воспаления, даже в период ремиссии болезни по сравнению со здоровыми лицами. Наличие постоянного системного воспаления при ХОБЛ является одной

из важнейших причин развития различных осложнений и сопутствующих заболеваний при этой хронической легочной патологии.

Более высокий уровень основных маркеров воспаления наблюдался у ЛПА на ЧАЭС в отдаленный период, достоверно превышающий величину этих показателей у больных с ХОБЛ, не подвергавшихся радиационному воздействию. Этот факт согласуется с ранее проводимыми исследованиями в условиях ВЦЭРМ у ЛПА, страдающих сердечно-сосудистой патологией, и в экспериментальных исследованиях, проводимых на крысах с целью оценки отдаленного влияния радиации на состояние сосудистого эндотелия.

Эти данные позволяют утверждать, что даже в отдаленный период после перенесенного облучения сохраняется ответная реакция организма на перенесенное радиационное воздействие в виде системного хронического воспалительного процесса, которое, наряду с другими факторами, принимает участие в формировании различных патологических процессов у ЛПА на ЧАЭС.

Сердечно-сосудистая патология у ЛПА, страдающих ХОБЛ

Нами было проведено сравнение частоты распространения сердечно-сосудистых заболеваний у ЛПА, страдающих ХОБЛ, и больных с ХОБЛ, не подвергавшихся радиационному облучению (контрольная группа). Сравнение, прежде всего, проводилось по наличию ишемической болезни сердца. Диагноз ИБС выставляли на основании жалоб больного, данных анамнеза, ЭКГ, обследования у кардиолога.

Сравнение проводили между 70 больными ЛПА и 35 пациентами с ХОБЛ (контрольная группа). Особое внимание уделялось ранее перенесенным инфарктам миокарда. Частота распространенности ИБС в контрольной группе составила 38%, а в группе ЛПА, страдающих ХОБЛ, она составила 45%.

Мы не можем утверждать, что это различие обусловлено сочетанным системным воспалением, обусловленным ХОБЛ и перенесенным ранее облучением, но сам факт достоверно чаще встречающейся ИБС у ЛПА не позволяет отрицать его участие в этом событии. Частота перенесенных ранее инфарктов миокарда, подтвержденных не только анамнестически, но данными ЭКГ и ЭХО-кардиографическим исследованием, составляла в контрольной группе 5%, а у ЛПА в 2 раза чаще – 11%.

Нами были обследованы 70 пациентов с ХОБЛ, средний возраст которых составлял ($56,0 \pm 10,5$) лет, стаж курения ($28,4 \pm 23,1$) пачек/лет. Ни один из пациентов не имел профессиональных вредностей. Легочная артериальная гипертензия присутствовала у 29 пациентов [СДЛА – ($47,7 \pm 14,7$) мм рт. ст.] и отсутствовала у 41 пациентов [СДЛА – ($22,1 \pm 5,8$) мм рт. ст.]. По демографическим данным и индексу массы тела различий между пациентами с и без легочной артериальной гипертензии не было (табл. 2.68).

Таблица 2.68

Демографические данные пациентов с ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее

	Систолическое давление в легочной артерии		P
	< 35 мм рт. ст.	≥ 35 мм рт. ст.	
Пациенты	41	29	
Возраст, лет	$54,0 \pm 10,5$	$58,1 \pm 8,3$	0,082
Длительность ХОБЛ (анамнестически)	$16,5 \pm 13,4$	$18,1 \pm 8,3$	0,664
Стаж курения, пачек/лет	$21,4 \pm 19,6$	$33,8 \pm 29,1$	0,151
Индекс массы тела, кг/м ²	$24,6 \pm 5,6$	$22,9 \pm 6,0$	0,352

Также не было выявлено различий между этими двумя группами по данным исследования функции внешнего дыхания (табл. 2.69).

Таблица 2.69

Показатели функции внешнего дыхания и газов артериальной крови у пациентов с ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее

Показатели	Систолическое давление в легочной артерии		p
	< 35 мм. рт. ст.	≥ 35 мм. рт. ст.	
ОФВ ₁ , % от должного	51,1 ± 16,7	40,3 ± 18,4	0,052
ФЖЕЛ, % от должного	74,3 ± 20,0	61,9 ± 20,3	0,054
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	54,5 ± 12,2	52,2 ± 14,3	0,586
ООЛ, % от должного	180,9 ± 46,5	168,3 ± 72,2	0,509
ОЕЛ, % от должного	111,4 ± 14,9	102,1 ± 36,5	0,302
РаО ₂ , кПа	9,1 ± 2,0	7,5 ± 2,1	0,011
РаСО ₂ , кПа	5,8 ± 0,9	6,3 ± 1,6	0,189

Статистически не было выявлено различий между объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) у больных с легочной артериальной гипертензией и без нее (p = 0,052 и p = 0,054 соответственно). Анализ газов крови показал значительное снижение РаО₂ у больных с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без нее (p = 0,011).

У больных с ХОБЛ без легочной артериальной гипертензии (n = 41) левожелудочковая фракция изгнания была равна (58,3 ± 8,9) %, клинический диагноз ишемической болезни сердца анамнестически был выявлен у 21 пациента.

У больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией (n = 29) левожелудочковая фракция изгнания была равна (59,3 ± 8,3) %, клинический диагноз ишемической болезни сердца в анамнезе был у 18 пациентов.

Анализ результатов исследования СРБ, ФНО-α и IL-6 у больных с ХОБЛ и без легочной артериальной гипертензии показал, что уровни СРБ и ФНО-α были значительно выше у больных с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без легочной артериальной гипертензии. Показатель СРБ у больных с легочной артериальной гипертензией, в среднем, равнялся 3,6 мг/л по сравнению с больными без легочной артериальной гипертензии – 1,8 мг/л, p = 0,034; ФНО-α – 4,2 пг/мл по сравнению с 3,1 пг/мл соответственно (p = 0,042). При этом не было выявлено различий между двумя этими группами по уровню IL-6 (10,4 и 10,5 пг/мл соответственно, p = 0,651).

Наблюдалась определенная линейная взаимосвязь между уровнем СРБ и СДЛА в группе всех обследованных больных с ХОБЛ (r = 0,337; p = 0,027). Значительной взаимосвязи между уровнем ФНО-α или IL-6 и СДЛА не было выявлено (табл. 2.70).

Таблица 2.70

Маркеры системного воспаления у ЛПА, страдающих ХОБЛ, с легочной артериальной гипертензией и без нее

Показатель	< 35 мм рт. ст.	≥ 35 мм рт. ст.	p
ФНО-α, пг/мл	3,1±0,5	4,2±0,3	0,042*
СРБ, мг/л	1,8±0,3	3,6±0,4	0,034*
IL-6, пг/мл	10,4±2,0	10,5±2,1	0,651

* p<0,05

Результаты проведенного исследования указывают на потенциальное значение системного воспаления у ЛПА, больных ХОБЛ, имеющих легочную артериальную

гипертензию. Наши данные демонстрируют, что больные с ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией имеют повышенный уровень СРБ и ФНО- α по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень СДЛА. Известно, что уровень воспалительных биологически активных веществ повышен при многих заболеваниях, сопровождающихся легочной артериальной гипертензией, таких как первичная легочная артериальная гипертензия, тромбоэмболическая болезнь и заболевания соединительной ткани. Наши данные позволяют предположить, что системное воспаление может быть связано с легочной артериальной гипертензией у больных с ХОБЛ. В прошлое десятилетие доминировала концепция, что гипоксемия является основным фактором формирования легочной артериальной гипертензии у пациентов с ХОБЛ, но она была оспорена тем фактом, что структурные и функциональные изменения в легочных артериях были также выявлены у пациентов без гипоксемии в начальных стадиях ХОБЛ (Barbera J.A. et al., 1994). Это позволило предположить (Eid A.A. et al., 2001), что воспаление может быть одним из ключевых механизмов, вовлеченных в ремоделирование легочных сосудов. Действительно, воспалительные инфильтраты были выявлены в стенках легочных артерий у больных на ранних стадиях ХОБЛ (Reinado V.I. et al., 2008). Неоднократно сообщалось, что оксидативный стресс, вызванный папиросным дымом, приводит к местному повышению синтеза провоспалительных цитокинов (MacNee W., 2005). Кроме того, местные воспалительные процессы в легких и системное воспаление являются одной из ключевых особенностей ХОБЛ (Barbera J.A. et al., 2003). Однако потенциальная роль системного воспаления в малом кругу кровообращения у больных с ХОБЛ изучена недостаточно. Существует много данных, указывающих на то, что уровень циркулирующего СРБ является независимым фактором риска для сердечно-сосудистых болезней, включая системную артериальную гипертензию (Eid A.A. et al., 2001). Имеются некоторые предположения, что СРБ может вызывать модулирующие эффекты на эндотелиальные клетки. У человека СРБ уменьшает эндотелиальную экспрессию синтеза оксида азота и увеличивает продукцию эндотелина 1. У больных со значимой системной артериальной гипертензией уровень СРБ коррелирует с микроальбуминурией, которая является последствием эндотелиальной дисфункции в почках. Предполагается, что СРБ может внести свой вклад в эндотелиальную дисфункцию и потенциально привести к сосудистой модернизации и увеличению сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения. Однако остается вопрос, может ли СРБ вызвать подобные патологические процессы в системе легочного кровообращения. У больных с болезнью Гоше уровень СРБ отражает наличие легочной артериальной гипертензии (Eid A.A. и др., 2001). В настоящее время предполагается, что у больных с ХОБЛ уровень СРБ является независимым показателем систолического P_{pa} .

ФНО- α является провоспалительным цитокином с мощным модулирующим эффектом на малый круг кровообращения. В экспериментальных исследованиях показано, что ФНО- α увеличивает легочную сосудистую реактивность (Eid A.A. et al., 2001), уменьшает продукцию простациклина в гладкомышечных клетках легочной артерии и увеличивает активность фактора активации тромбоцитов, участвующего в легочной вазоконстрикции при эмфиземе. Экспериментальные данные указывают на то, что ФНО- α играет важную роль в легочной сосудистой физиологии. Однако клинические исследования, посвященные потенциальной связи между ФНО- α и малым кругом кровообращения, дают противоречивые результаты. Повышенный уровень ФНО- α были доказаны у больных с легочной артериальной гипертензией, вызванной хронической тромбоэмболической болезнью. В то же время, в других исследованиях не выявлено корреляции между уровнем ФНО- α и легочным сосудистым

сопротивлением у таких пациентов. Полученные нами данные выявили более высокий средний уровень ФНО- α у больных с ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без легочной артериальной гипертензии.

IL-6 оценивался в нашем исследовании, потому что он осуществляет передачу сигналов для экспрессии СРБ печенью и является независимым фактором риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний (Ridker P.M. et al., 2000). Некоторые исследования указывают на потенциальную роль IL-6 в формировании тяжелой первичной легочной гипертензии и легочной артериальной гипертензии, связанной с болезнями соединительной ткани. Однако литературных данных, посвященных потенциальной роли IL-6 в легочной вторичной артериальной гипертензии при ХОБЛ нет. По нашим данным, уровень IL-6 не отличался у больных с ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее. В то же время можно отметить, что, по литературным данным (Klasen T. et al., 1997), средний уровень IL-6 у больных с ХОБЛ был намного ниже, чем у больных с первичной легочной гипертензией (средний уровень IL-6 – $6,66 \pm 2,0$ пг/мл).

Возникает несколько вопросов к результатам нашего исследования:

а) является ли увеличение уровня СРБ и ФНО- α одним из факторов повышения СДЛА или легочная гипертензия увеличивает уровень циркулирующих СРБ и ФНО- α ,

б) мы не можем исключить возможность того, что отношение между СРБ, ФНО- α и СДЛА интересный, но только как сопутствующий признак, хотя множество экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли воспалительных факторов в физиологии малого круга кровообращения.

Вопрос о том, могла ли гипоксемия повлиять на уровень СРБ и ФНО- α , остается неясным. В то же время в своей работе (Klasen T. et al., 1997), авторы показали, что искусственная гипоксемия, которой в течение трех дней подвергались здоровые лица, не сопровождалась изменением уровня СРБ и ФНО- α , но отчетливо приводила к повышению уровня IL-6. Нами не выявлено различий в распространенности выраженной гиперинфляции между пациентами с легочной артериальной гипертензией и без нее. Необходимо учесть, что наше исследование основано только на величине систолического давления в легочной артерии и не учитывает других показателей гемодинамики малого круга кровообращения. Кроме того, однократное исследование маркеров воспаления, возможно, не отражает их соотношение с величиной легочной гипертензии в течение длительного времени. Проведенное нами исследование не дает полной информации о связи между системным воспалением и СДЛА, что позволяет трактовать наши результаты как гипотезу.

Результаты исследования выявили факт возможной взаимосвязи увеличения СДЛА у ЛПА, больных с ХОБЛ, с более высоким серологическим уровнем СРБ и ФНО- α , что не исключает возможность патогенетической роли системного воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии при этом заболевании, в связи с чем для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература

Сысоев К.А., Калинина Н.М., Бахтин М.Ю., Никифоров А.М. Продукция интерлейкина-1 бета и фактора некроза опухоли альфа *in vivo* и *in vitro* у ликвидаторов последствий аварии на чернобыльской АЭС с сердечно-сосудистой патологией // Медицинская иммунология. – 2000. – Т.2, №1. – с. 53–58.

Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive-pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 367–370; discussion 371–362.

Anthonisen N.R. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study // JAMA. – 1994. – Vol. 272. – P. 1497–1505.

- Antonelli I.R. et al.* Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease—neuropsychological and spect study // *J. Neurol.* – 2003. – Vol. 250. – P. 325–332.
- Ashitani J. et al.* Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Intern. Med.* – 2002. – Vol. 41. – P. 181–185.
- Azen S.P. et al.* Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 2369–2372.
- Azizova T.V., Muirhead C.R.* Epidemiological evidence for circulatory diseases – occupational exposure. EU Scientific Seminar 2008. «Emerging evidence for radiation induced circulatory diseases». Proceedings of a scientific seminar held in Luxembourg on 25 November 2008 // *Radiat. Prot.* – 2009. – Vol. 158. – P. 33–46.
- Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S.* Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 892–905.
- Barbera J.A., Riverola A., Roca J. et al.* Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 423–429.
- Basavaraju S.R., Easterly C.E.* Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications // *Med. Phys.* – 2002. – Vol. 29. – P. 2391–2403.
- Boerma M., Kruse J.J., van Loenen M. et al.* Increased deposition of von Willebrand factor in the rat heart after local ionizing irradiation // *Strahlenther. Onkol.* – 2004. – Vol. 180. – P. 109–116.
- Broekhuizen R. et al.* Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 17–22.
- Buch P. et al.* Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1012–1016.
- Cai H., Harrison D.G.* Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 840–844.
- Carr Z.A., Land C.E., Kleinerman R.A. et al.* Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 61. – P. 842–850.
- Cote C. et al.* Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 923–929.
- Couillard A. et al.* Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 1664–1669.
- Coultas D.B. et al.* Predictors of depressive symptoms in patients with COPD and health impact // *COPD.* – 2007. – Vol. 4. – P. 23–28.
- Creutzberg E.C. et al.* Prevalence of an elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 52. – P. 396–401.
- Curkendall S.M. et al.* Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients // *Ann. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 63–70.
- Danesh J. et al.* Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 1799–1809.
- de Vries F. et al.* Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25. – P. 879–884.
- Eid A.A., Ionescu A.A., Nixon L.S. et al.* Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1414–1418.
- Elahi M.M., Matata B.M.* Free radicals in blood: evolving concepts in the mechanism of ischemic heart disease // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2006. – Vol. 450. – P. 8–88.
- Engstrom G. et al.* Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from «men born in 1914», Malmo, Sweden // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 3086–3091.
- Fabbri L.M., Hurd S.S.* Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 1–2.
- Gan W.Q. et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
- Hallahan D.E., Virudachalam S., Kuchibhotla J.* Nuclear factor kappaB dominant negative genetic constructs inhibit X-ray induction of cell adhesion molecules in the vascular endothelium // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – P. 5484–5488.
- Hallin R. et al.* Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100. – P. 561–567.
- Hauptmann M., Mohan A.K. et al.* Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 157. – P. 239–248.
- Hayashi T., Kusunoki Y. et al.* Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in Abomb survivors // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2003. – Vol. 79. – P. 129–136.
- Hayashi T., Morishita Y. et al.* Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118. – P. 83–86.
- Hendry J.H., Akahoshi M., Wang L.S. et al.* Radiation-induced cardiovascular injury // *Radiat. Environ. Biophys.* – 2008. – Vol. 47. – P. 189–193.
- Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al.* Analysis of the mortality experience amongst US nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation // *Radiat. Res.* – 2004. – Vol. 162. – P. 517–526.
- Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Y. et al.* The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers // *Health Phys.* – 2006. – Vol. 90. – P. 199–207.
- Ivanov V.K.* Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia // *Health Phys.* – 2007. – Vol. 93. – P. 470–479.
- Jorgensen N.R. et al.* The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101: 177–185.

- Katayama I., Hotokezaka Y., Matsuyama T. et al.* Ionizing radiation induces macrophage foam cell formation and aggregation through JNK-dependent activation of CD36 scavenger receptors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 70. – P. 835–846.
- Klassen T., Olsen N.V., Poulsen T.D. et al.* Hypoxemia increases serum interleukin-6 in humans // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* – 1997. – Vol. 76. – P. 480–482.
- Koechlin C. et al.* Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60. – P. 834–841.
- Landbo C. et al.* Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1856–1861.
- Lauk S., Trott K.R.* Endothelial proliferation in the rat heart following local heart irradiation // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1990. – Vol. 57. – P. 1017–1030.
- Lee T.A., Weiss K.B.* Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 855–859.
- Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al.* A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms // *Radiat. Res.* – 2008. – Vol. 169. – P. 99–109.
- Lloyd C.J., Hsueh W.A.* Effect of plasminogen activator inhibitor-1 in diabetes mellitus and cardiovascular disease // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115, Suppl. 8A. – P. 62S–68S.
- MacNee W.* Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 50–60.
- Mancia G. et al.* Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 34. – P. 724–728.
- Marquis K. et al.* Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 809–813.
- McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al.* The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *Int. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 37. – P. 506–518.
- Milliat F., François A., Isoir M. et al.* Influence of endothelial cells on vascular smooth muscle cells phenotype after irradiation: implication in radiation-induced vascular damages // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 169. – P. 1484–1495.
- Montes de Oca M. et al.* Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 1284–1289.
- Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G. et al.* Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the national registry for radiation workers // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 100. – P. 206–212.
- Nadeem A. et al.* Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease // *Inflammation.* – 2005. – Vol. 29. – P. 23–32.
- Neriishi K., Nakashima E., Delongchamp R.R.* Persistent subclinical inflammation among A-bomb survivors // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2001. – Vol. 77. – P. 475–482.
- Owen C.A.* Proteinases and oxidants as targets in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 373–385; discussion 394–375.
- Peinado V.I., Barbera J.A., Abate P. et al.* Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 159. – P. 1605–1611.
- Rahman I. et al.* Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 1055–1060.
- Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J. et al.* Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1767–1772.
- Schols A.M.* Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 110–115.
- Schultz-Hector S., Trott K.R.* Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 67. – P. 10–18.
- Shimizu Y., Kodama K., Nishi N. et al.* Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 5349.
- Sin D.D., Man S.F.* Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 1–3.
- Sin D.D. et al.* Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA.* – 2003a. – Vol. 290. – P. 2301–2312.
- Sin D.D. et al.* The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease // *Am. J. Med.* – 2003b. – Vol. 114. – P. 10–14.
- Sin D.D. et al.* Forced expiratory volume in 1 second and physical activity in the general population // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 117. – P. 270–273.
- Sin D.D. et al.* The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 1952–1959.
- Sin D.D. et al.* Mortality in COPD: Role of comorbidities // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1245–1257.
- Sugiyama S. et al.* Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1309–1314.
- Van der Meeren A., Squiban C., Gourmelon P. et al.* Differential regulation by IL-4 and IL-10 of radiation-induced IL-6 and IL-8 production and ICAM-1 expression by human endothelial cells // *Cytokine.* – 1999. – Vol. 11. – P. 831–838.
- Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al.* Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers // *Int. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 36. – P. 1126–1135.
- Wedzicha J.A. et al.* Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 84. – P. 210–215.
- Wu K.K., Thiagarajan P.* Role of endothelium in thrombosis and hemostasis // *Annu. Rev. Med.* – 1996. – Vol. 47. – P. 315–331.
- Yende S. et al.* Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 10–16.

2.5. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСТЕОПАТИИ

Патология костно-мышечной системы занимает одно ведущих мест в структуре заболеваний у ликвидаторов последствий аварии 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 системного заболевания скелета – метаболической остеопатии.

Обследование ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС показало, что с 5–7-го года 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 на 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 метаболических остеопатий (Никифорова И.Д., 1999).

После аварии на ЧАЭС прошло 30 лет. Возраст ликвидаторов с выявленной патологией, а также тех, у кого в тот период она не выявлялась, увеличился на 30 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.

С каждым годом проблема метаболических остеопатий у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС становится более актуальной. Изучение особенностей патогенеза, своевременная диагностика, лечение и профилактика остеопороза у данной категории лиц является важной медико-социальной задачей.

2.5.1. Общая характеристика метаболических остеопатий

Выделяют два основных варианта метаболических остеопатий (МО): остеопороз и остеомаляцию.

Остеомаляция – вариант метаболической остеопатии, отличающийся накоплением повышенного количества неминерализованного остеоида.

Остеопороз (ОП) – наиболее распространенное метаболическое заболевание скелета, сопровождающееся прогрессивным снижением механической прочности кости, повышением ее ломкости и увеличением риска переломов.

Во всех странах ОП 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 ассоциировались с постменопаузальным и сенильным ОП у женщин и рассматривалась как типичная возрастная патология у женщин. Наибольшее число исследований посвящено постменопаузальному и ОП у женщин пожилого и старческого возраста.

Проблемами ОП у мужчин начали заниматься с 90-х годов прошлого столетия. В обзоре Н. Liu и соавт. (2008), касающегося 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 (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; Дедов И.И. и др. 2011).

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 3 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 – 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 (или bone mineral density – BMD) является общепринятым стандартом для постановки диагноза «остеопороз».

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/см², 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 используют два критерия оценки минеральной плотности костной массы:

Т-критерий – соответствует числу стандартных отклонений от пика костной массы человека;

Z-критерий – соответствует числу стандартного отклонения от среднего показателя лиц аналогичного возраста.

Принято считать, что наибольшее значение при оценке выраженности снижения МПК имеет Т-критерий. В соответствии с рекомендациями ВОЗ используют следующую оценку данных денситометрии по Т-критерию (WHO, 1994).

1. Нормальные значения:

МПК соответствует Т-критерию в диапазоне от +2,5 до –1 SD от пиковой костной массы.

2. Остеопения:

МПК снижена на 1– 2,5 SD по отношению к средней максимальной велич МПК у молодых здоровых пациентов определенного пола и возраста.

Показатели Т-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 Т-критерия $-2,5$ стандартного отклонения и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов следует расценивать как тяжелый остеопороз.

Таким образом, Т-критерий наиболее точно позволяет дифференцировать остеопению и остеопороз. Опираясь на этот критерий, следует, 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. Гиперпаратирез.
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. Антиконвульсанты.
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% от 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., Финогорова С.А., 1999; Зазерская И.Е. и др., 2003).

Широкомасштабные эпидемиологические исследования в России, анализ систематических обзоров литературы (Espallargues M. et al., 2001), проспективных

исследований (Hannan M.T. et al., 2000; Bakhireva L.N. et al., 2004), 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; University of Michigan..., 2005) и др. позволили определить факторы риска ОП и связанных с ним 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 II 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 и(или) низкая масса тела (менее 57 кг).

У мужчин выявлены основные и дополнительные факторы риска переломов.

К основным факторам относятся: – предшествующие переломы после 40 лет, особенно компрессионные переломы позвонков;

- прием глюкокортикоидов более 3 мес;
- 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);
- 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 2 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 B₁₂. В ряде клинических исследований доказано, что употребление достаточного количества фолатов и витамина B₁₂ 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 II 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.

2.5.2. Эндокринная система и ремоделирование костной ткани

Ремоделированием костной ткани называется соотношение процессов ее резорбции и восстановления. Процессы ремоделирования костной ткани находятся под контролем системных:

- кальцийрегулирующие гормоны (паратиреоидный гормон, активный метаболит витамина D – кальцитриол и кальцитонин);
- системные гормоны (глюкокортикоиды, тироксин, половые гормоны, соматотропный гормон, инсулин).

и местных или локальных факторов:

- ростовые факторы (инсулиноподобный ростовой фактор 1-го и 2-го типов – ИРФ-1 и ИРФ-2), цитокины, простагландины.

Ниже приводится схема преимущественного влияния наиболее изученных гормонов и местных факторов на процессы остеогенеза и костной резорбции (табл. 2.71).

Таблица 2.71

Влияние гормональных показателей и местных факторов на ремоделирование костной ткани

Факторы	Резорбция	Остеогенез
Системные и кальцийрегулирующие гормоны	Паратгормон Кальцитриол Глюкокортикоиды (кортизол в высоких концентрациях) Тиреоидные гормоны (тироксин в высоких концентрациях)	Кальцитонин Соматотропный гормон Эстрогены Андрогены Инсулин Глюкокортикоиды (кортизол в физиологических концентрациях) Тиреоидные гормоны (тироксин в физиологических концентрациях)
Локальные	ИРФ-1, ИРФ-2 ФНО Простагландин E ₂	γ-Интерферон Остеопротегерин Трансформирующий фактор роста

Паратиреоидный гормон и кальцитриол являются наиболее важными регуляторами кальциевого метаболизма, которые поддерживают концентрацию кальция в достаточно узких пределах.

Действие паратиреоидного гормона (ПТГ) направлено на повышение содержания кальция. ПТГ мобилизует кальций из костей. Обычно этот процесс состоит из двух фаз: быстрой, в которую вовлекаются остециты (кальций быстро высвобождается из костной ткани и попадает во внеклеточную жидкость), и медленной – в которой происходит активации остеокластов и последующая за этим стимуляция костной резорбции. Кроме того, ПТГ может влиять на синтез коллагена и костного матрикса. В этом случае реализация действия ПТГ осуществляется через остеобласты, которые отвечают за стимуляцию костеобразования.

В почках ПТГ увеличивает реабсорбцию кальция в почечных канальцах. Однако в результате развивающейся при резорбции костной ткани гиперкальциемии возрастает и количество фильтрующегося кальция. Возникающая при этом фосфатурия способствует синтезу кальцитриола.

Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) – самый активный метаболит витамина D, является своеобразным гормоном, регулирующим фосфорно-кальциевый обмен. Кальцитриол участвует в минерализации костной ткани и поддерживает гомеостаз кальция. Он образуется из витамина D (25-гидроксивитамин D) при последовательном гидроксировании в печени и почках. Основное биологическое действие кальцитриола заключается в стимулировании всасывания в кишечнике кальция и фосфора. Кроме того, он участвует в 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, способствует развитию остеопении и ОП, а также может быть одной из причин мышечной слабости, приводящей к падениям и переломам.

Кальцитонин тормозит костную резорбцию вследствие угнетения активности остеокластов и уменьшения их количества. Кальцитонин секретируется С-клетками щитовидной железы в ответ на повышение кальция плазмы.

Глюкокортикоиды – важнейшие гормоны, избыток которых приводит к развитию ОП. Естественной моделью глюкокортикоидного ОП являются болезнь и синдром Иценко–Кушинга. 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 приводят 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 (Roodman G.D., 1996; Eriksen E.F. et al., 1988). Однако до настоящего времени механизмы регулирования эстрогенами ремоделирования кости до конца не изучены.

В настоящее время описаны два типа рецепторов эстрогенов (ЭР) – ЭР- α и ЭР- β . Изучено также распределение их в клетках органов и тканей. Так, ЭР- α располагаются в основном в клетках молочной железы, матки, печени. В кровеносных сосудах, костях, мочеполовой системе и легких обнаружены ЭР- β . В ЦНС имеются оба типа рецепторов эстрогенов.

Результатом взаимодействия эстрогена со специфическим ядерным рецептором является регуляция транскрипции протеинов, в том числе цитокинов. Известно, что цитокины оказывают влияние на механизмы развития костной ткани. Показано, что эстрогены, наряду с другими физиологическими активаторами, напрямую стимулируют пролиферацию остеобластов и синтез коллагена в кости. С другой стороны – они способны ингибировать продукцию местных факторов, оказывающих на кость резорбтивный эффект, таких как интерлейкины-1 (IL-1) и -6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и др. Эстрогены дают более длительный стимулирующий эффект в отношении синтеза кальцитонина, подавляют чувствительность рецепторов костной ткани к ПТГ. 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. Priog (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 олиго-, аменореей, имеют более низкую МПК по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом.

Андрогены. Ремоделирование костной ткани в значительной степени определяется уровнем тестостерона, андростендиона и дигидроэпи-андростерон-сульфата (ДГЭА-с) (Greendale G.A. et al., 1997; Czerwicz F.S. 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, подтверждают их важную роль в прямом влиянии на скелет у 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 (Czerwicz 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 (дегидроэпиандростерон-сульфат). В надпочечниках синтезируется 15% тестостерона, 50% андростендиона и 80% ДГЭА-с. С.В. Hammond, W.S. Maxson (1983) показали, что в постменопаузальном периоде в яичниковых венах концентрация тестостерона снижена на треть, а тестостерона – вдвое. Таким образом, показано, что в постменопаузальном периоде у женщин сохраняется возможность влияния андрогенов на костное ремоделирование, поддерживается их анаболический эффект на кость. В случаях овариоэктомии 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 овариоэктомии, сохраняются надпочечниковые тестостерон, андростендион и ДГЭА-с, которые частично оказывают анаболический эффект на костную ткань. Важнейшее значение приобретает способность периферической конверсии андрогенов (в жировой, мышечной ткани, коже) в эстрогены (Whitworth N.S., Meeks G.R., 1985). Показана возможность образования экстрагонадного эстрона путем преобразования андростендиола в жировой ткани. Количество образованного эстрона 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 возрастзависимая 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. Добавление к лечению тестостерона у пожилых мужчин может привести к гипертрофии предстательной железы или развитию оккультного рака предстательной железы. В связи с этим решение о назначении тестостерона у мужчин может быть принято только после тщательного обследования и проводиться 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 (Lommeaau 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 активизирует 1 α -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 (ТФР) 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, ФНО- α 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 β индуцирует синтез ФНО- α , стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеокластов, действует на звенья патогенеза гиперкальцемии при злокачественных новообразованиях.

ФНО- α может подавлять синтез тестостерона, эстрогенов и их рецепторов. Гиперпродукция этого цитокина способствует нарушению процессов остеогенеза. С другой стороны – ФНО- α стимулирует экспрессию тканевого ингибитора матриксных 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 стимулирующее действие, направленное 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 ФНО- α и IL-1.

ОП является полиэтиологичным заболеванием, в развитии которого важное значение имеют генетические факторы. 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 1-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 1-го типа (COL1a1 COL1a2). Белок коллагена 1-го 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 1-го 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.

Обмен кальция в организме и гормональная регуляция

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. Наибольший обменный фонд кальция представляет собой скелет, так 99% кальция входит в состав скелета. Внеклеточная жидкость

содержит только 22,5 ммоль кальция, из которых 9 ммоль находятся в плазме. Между костной тканью и внеклеточной жидкостью происходит интенсивный обмен кальцием. 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)/сут. Этот процесс находится под контролем ПТГ. Из организма кальций также выводится с фекальными массами. Экстраклеточный пул кальция проходит через почки, кишечник и кости. Незначительное изменение любого из этих потоков существенно влияет на концентрацию кальция во внеклеточной жидкости и плазме.

В плазме кальций присутствует в трех формах: связанным с белком (главным образом с альбумином); в комплексе с бикарбонатом, лактатом, фосфатом, цитратом и в виде свободных ионов. Только ионизированный кальций физиологически активен, и его концентрация поддерживается механизмами регуляции. 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 непременным компонентом внутренней среды организма. Отражением разных пулов фосфора в организме служат фракции фосфора в крови. В плазме фосфор неорганический содержится в виде анионов HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- – общее количество 1–2 ммоль/л. Около 95% – это свободные анионы, оставшаяся часть связаны 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 паращитовидной железы. Анализ уровня фосфора и кальция рекомендуется проводить одновременно, так как определение каждого из этих параметров полезно для характеристики изменения другого.

Нарушения метаболизма кальция затрагивает, прежде всего, костную ткань. При нарушении регуляции его накопления или выведения могут возникнуть две ситуации:

- негативный баланс кальция, характерный для ОП или остеопороза;
- позитивный баланс кальция характеризуется остеосклерозом.

Исследование гормонов, локальных факторов и параметров минерального обмена составляет группу лабораторных показателей, позволяющих установить патогенетические механизмы возникновения нарушений обмена кости.

Регенерация костной ткани

Для облегчения понимания патогенеза ОП необходимо предварительно рассмотреть биохимию 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, остециты);
- 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 1-го типа. Кроме того, здесь присутствуют неколлагеновые матриксные белки – остеокальцин, костный сиалопротеин, остеонектин, позиционные регуляторы и протеогликаны, которые влияют на метаболизм и дифференцировку клеток костной ткани. Органический матрикс выполняет не только опорную, но и регуляторную роль.

Минеральный матрикс составляет около 65% от массы костной ткани. Его основными компонентами являются кристаллический гидроксиапатит 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, который происходит в несколько этапов (Martin R.B., 2000).

На первом этапе зона активной резорбции кости возникает в области гибели остеоцитов. В этом процессе принимают участие ПТГ, ИФР-1, интерлейкины, кальцитриол, ФНО, простагландины. Процесс тормозится эстрогенами.

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 органический 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- κ B-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 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.

2.5.3. Современные методы диагностики метаболических остеопатий

Основная проблема остеопороза, которая, по мнению Международного фонда остеопороза, существует в настоящее время, – отсутствие своевременной диагностики заболевания. Во многом это объясняется неспецифичностью проявлений ОП.

Некоторые авторы называют ОП «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 только 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 1 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, перенесших перелом вследствие минимальной травмы.

Современные методы лучевой диагностики метаболических остеопатий

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. (Новикова Э.З., 1982; Шотемор Ш.Ш. и др., 1984; Lindsay et al., 2001).

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 остеомалации. Чувствительность визуального анализа рентгенограмм невысока – 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, как эквивалента количества костной ткани, является стандартом в диагностике 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; Kroger H., Reeve J., 1998).

Одним из методов, позволяющим 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 нагрузки 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.

Как правило, УЗОДМ предназначена 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).

Неудовлетворительная 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) через поверхности компактной кости.

В литературе имеется значительное число работ, посвященных использованию магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике ОП. Использование МРТ позволяет исследовать структуру межпозвоночного диска, состояние замыкательных пластинок тел позвонков.

Исследование МПК методом МРТ в настоящее время проводится преимущественно в научных целях. Необходимо провести работу по созданию референтной базы и стандартизации результатов (Machann J. et al., 1998).

Среди всех методов лучевой диагностики двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия рассматривается как наиболее приемлемый метод в клинической практике благодаря высокой воспроизводимости, возможности исследовать различные регионы

скелета, низкой дозовой нагрузке при обследовании пациента (Gluer C.C. et al., 1990; Blake G.M., 1998; Fukunaga M., Sone T., 1998). Однако низкая чувствительность методики при высокой специфичности не позволяет делать прогноз относительно развития переломов в будущем.

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.

Целесообразность использования метода в сочетании с клиническими данными, оценкой факторов риска значительно повышает его информативность.

Наиболее информативным методом оценки риска переломов и снижением 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, позволяют провести дифференциальный диагноз между различными патологическими процессами в костях.

Лабораторная диагностика остеопороза

Целью лабораторной диагностики ОП является:

- 1) исключение заболеваний, сопровождающихся остеопенией (метастатическое поражение костей, миеломная болезнь, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета);
- 2) установление причин вторичного ОП;
- 3) метаболическая характеристика ОП, что имеет важное значение для выбора метода лечения.

Методы лабораторной диагностики условно можно разделить:

- а) на лабораторные тесты, позволяющие оценить состояние минерального обмена и уровень кальцийрегулирующих гормонов;
- б) биохимические маркеры костного метаболизма;
- в) дополнительные методы биохимического и гормонального обследования, позволяющие уточнить причину вторичного ОП, выявить сопутствующие заболевания, а также оценить функциональное состояние некоторых органов и систем (печень, почки, желудочно-кишечный тракт и т.д.) что необходимо при выборе метода лечения.

Среди 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 изредка 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 остеомаляции, 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 диете с фиксированным содержанием кальция (10 мг/кг массы тела пациента) и фосфора (0,9–1,5 г/кг массы тела 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 в 2–12 раз).

Кальцитонин. Анализ литературных данных, 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 иммуноферментные 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 D₂ (поступает с пищей) и витамина D₃ (синтезируется в коже под влиянием ультрафиолета). В настоящее время имеются автоматизированные хемилюминесцентные методы анализа, позволяющие оценить суммарное содержание в организме витамина D₂/D₃.

Биохимические маркеры костного обмена

В последнее десятилетие появились лабораторные методы определения в сыворотке крови и моче специфических биохимических маркеров ремоделирования костной ткани. Выделяют биохимические маркеры остеогенеза и костной резорбции (табл. 2.72).

Таблица 2.72

Биохимические маркеры резорбции и остеогенеза	
Остеогенез	Резорбция
<p><i>Продукты остеобластов:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – остеокальцин – щелочная фосфатаза – костная щелочная фосфатаза <p><i>Продукты формирования коллагена:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – сывороточные пропептиды коллагена I типа (С-терминальный – P1CP и N-терминальный – P1NP) 	<p><i>Продукты остеокластов:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – тартрат-резистентная кислая фосфатаза <p><i>Продукты деградации коллагена:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – гидроксипролин, пиридинолин и дезоксипиридинолин мочи – коллагеновые перекрестные группы (collagen cross-links) –N-концевой телопептид, С-концевой телопептид – β-Crosslaps

Обычно костные маркеры отражают метаболическую активность либо остеокластов (процесс резорбции), либо остеобластов (процесс новообразования кости), однако остеокальцин – все ремоделирование кости. Их лабораторное определение является важным дополнением к измерению минеральной плотности костной ткани.

Маркеры костного формирования

Наиболее точными маркерами костеобразования принято считать уровень костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ) и остеокальцин (ОК).

КЩФ – фермент остеобластов, участвует в созревании матрикса и его минерализации. Биологическая роль щелочной фосфатазы заключается в расщеплении при участии кальцитриола органического пирофосфата (ингибитора процесса минерализации) до двух неорганических фосфатных остатков, что способствует росту кристаллов гидроксиапатита.

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 проводить при обследовании пациентов с ОП, почечной остеодистрофией и метастазами в кости для оценки метаболизма остеобластов.

Определение общей щелочной фосфатазы принято в качестве метода дифференциальной диагностики болезни Педжета. 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 с 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 мес является индикатором изменения ремоделирования костной ткани под действием алендроната.

ОК является неколлагеновым белком костного матрикса, состоит из 49 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 5,7 кДа и высвобождается в процессе образования или разрушения кости.

В структуре ОК имеется три остатка γ -карбоксиглутаминовой кислоты. За счет карбоксилированных остатков в структуре ОК происходит связывание ионизированного кальция 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 важное 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 кровяное русло 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 повышен. 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.

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.

ОК считается 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 1-го типа – основной белок матрикса кости. Он синтезируется остеобластами в виде предшественника проколлагена 1-го типа, который имеет дополнительные N- и C-концевые пропептиды. В процессе фибриллогенеза сначала специфические пептидазы отщепляют от проколлагена 1-го типа дополнительные карбокси- и амино-терминальные фрагменты, молекула коллагена 1-го типа превращается в молекулу тропоколлагена и включается в построение коллагеновых волокон. Пропептиды коллагена 1-го типа высвобождаются в кровь исключительно при синтезе коллагена.

N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP) имеет глобулярную структуру с молекулярной массой 117 кДа, которая стабилизирована дисульфидными связями. Период полужизни свободного P1NP в сыворотке крови составляет 6–8 мин.

C-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1CP) также имеет глобулярную структуру с молекулярной массой 70 кДа, он выводится из кровотока путем связывания с рецепторами эндотелиальных клеток печени.

Соотношение между количеством коллагена, откладываемого в костный матрикс, и количеством пропептидов P1CP или P1NP, поступающих в кровоток, теоретически равно 1, поэтому по уровню P1CP (P1NP) можно косвенно судить о способности остеобластов синтезировать коллаген 1 типа. P1CP не фильтруется почками, и следовательно, его уровень в крови не зависит от состояния клубочковой фильтрации.

Концентрация P1NP в сыворотке крови отражает изменения в синтезе *de novo* коллагена 1 типа. Определение P1NP применяется при обследовании женщин с подозрением на ОП и для оптимизации терапии.

Маркеры костной резорбции

Кислые фосфатазы относятся к группе лизосомальных ферментов остеокластов, гидролизующих фосфорные моноэфиры в кислой среде. С помощью электрофореза были выделены шесть изоферментов (тип 0–5). В процессе активной резорбции кости остеокласты секретируют две формы кислой фосфатазы: изофермент с молекулярной массой 100 кДа, который ингибируется тартратом и тартратрезистентным изоферментом (ТРКФ) с молекулярной массой 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.

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 α -цепи. Характерной особенностью коллагена 1-го типа является высокое содержание остатков гидроксизина. Отдельная цепь коллагена 1-го 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 разноразмерные пептидные фрагменты: поперечносвязанный C-телопептид коллагена 1-го типа (СТх), поперечно связанный N-телопептид коллагена 1-го 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 карбокси-терминальный 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 1-го типа (СТх) имеются две $\alpha 1(I)$ -цепи. В

отличие от NTx, CTx в крови подвергается дальнейшей деградации с образованием большого количества продуктов, различающихся по строению и величине. С-концевой телопептид получил название CrossLaps. Различают α - и β -изомеры CrossLaps. Доля β -изомеров возрастает при старении кости, поэтому повышение их концентрации свидетельствует о резорбции кости взрослого человека, а повышение уровня α -изомеров – о резорбции молодой кости.

Очень часто под термином β -CrossLaps подразумевается С-терминальный телопептид, продукт деградации коллагена 1-го типа. Хемилюминесцентный метод определения этого показателя широко используется в лабораторной диагностике ОП.

Иммунохимическое определение CTx (β -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 С-телопептида в сыворотке крови, его уровень увеличивается после менопаузы и приходит к норме через 1 год после лекарственной терапии бифосфонатами. Концентрация CTx у детей выше, чем у взрослых.

Дезоксипиридинолин (Друг) образуется вследствие ферментативного воздействия лизирующей оксидазы на аминокислоту лизин. При резорбции костей Друг выделяется в кровотоки и экскретируется в мочу в неизменном виде.

На сегодняшний момент признано, что наибольшей специфичностью отличается определение поперечных шивок коллагена из пиридинолина и дезоксипиридинолина.

Друг считается более специфичным маркером костной резорбции, чем Руг, так как Руг находится не только в кости, но и 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, определение пиридинолина не адекватно степени костной резорбции, поскольку неизвестна доля Руг, связанного с разрушением коллагена 2-го типа хрящевой ткани. Концентрацию 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 С-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 β -CrossLaps) рекомендуется использовать для оценки риска переломов. Показано, что превышение более чем на два стандартных отклонения средних значений Друг и β -CrossLaps для женщин в пременопаузе 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 β -CrossLaps в моче.

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 1 года терапии).

Резюмируя все вышесказанное, можно представить изменения показателей минерального обмена при лабораторной диагностике остеопороза (табл. 2.73).

Таблица 2.73

Лабораторные показатели минерального обмена

Патология	Ca	P	ЩФ	25ОНD	ПТГ	Ост/рез
Остеопороз	N	N	N	N ↓	N	N ↑
Остеомалация	↓ N	↓	↑ ↑↑	↓	N ↑	↑
Болезнь Педжета	N ↑	↑	↑↑↑	N	N	↑
Почечная остеодистрофия	↓ N	↑	↑	N	↑	↑↑↑
Гиперпаратиреоз (перв.)	↑	N ↓	N ↑	↑ N	N ↓	↑↑
Метастазы опухоли в кость	N ↓↑	N ↑	↑	N ↓↑	N ↑	↑

Примечание. Ca–кальций, P–фосфор, ЩФ–щелочная фосфатаза, ост./рез. – соотношение маркеров формирования и резорбции кости; ↓ низки; ↑ высокий; N – не изменен.

В 2004 г. Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам опубликовал рекомендации по использованию маркеров ремоделирования костной ткани (табл. 2.74).

Таблица 2.74

Клиническое применение современных биохимических маркеров 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 (Друг)	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-го типа (β-Crosslaps)	Маркер резорбции кости; - прогноз восстановления минеральной плотности кости после антирезорбционной терапии (гормонозаместительная, бисфосфонатами); - прогноз перелома шейки бедра

Таким образом, лабораторное определение биохимических маркеров костного обмена дает возможность:

- оценить состояние костного метаболизма;
- прогнозировать темпы потери костной массы;
- прогнозировать риск переломов (совместно с определением МПК);
- проводить биохимический мониторинг терапии пациентов с ОП.

2.5.4. Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта и остеопороз

В связи с высокой частотой заболеваемости ликвидаторов кислотозависимыми заболеваниями представляют интерес литературные данные, касающиеся известных патогенетических механизмов развития ОП при данной патологии.

Нарушение всасывания различных нутриентов наиболее часто встречается при патологии желудочно-кишечного тракта.

Существуют два пути всасывания кальция в тонкой кишке. 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 оболочки 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. Существуют индивидуальные и популяционные колебания всасываемости кальция, и эти колебания могут быть значительными. Нарушение всасывания кальция, поступающего с пищей, является одним из факторов развития остеопороза.

Активная и пассивная абсорбция пищевого кальция

Соляная кислота способствует растворению кальция в желудке в виде ионов кальция (Ca^{2+}). Если кислота в желудке не вырабатывается, соли кальция не могут быть эффективно растворены и ионизированы, и следовательно, могут плохо всасываться в проксимальном отделе тонкой кишки. У здоровых людей в желудке функционирует «кислотный механизм», превращающий плохо растворимые соли кальция (включая карбонат кальция) в кальций хлорид (CaCl_2). Последний диссоциирует на ионы кальция, растворяется в воде, даже в рН-нейтральной среде кишечника. Биодоступность пищевого кальция зависит не только от уровня соляной кислоты, но и других факторов, включая физиологическую функцию желудка и кишечника, уровень витамина D в тканях и крови, питание, химическую структуру и количество потребленных соединений кальция (Miller D.D., 1989; Harvey J.A. et al., 1990; Brennan M.J., 1991; Praets J.P. et al., 1998; Hanzlik R.P. et al., 2005; Straub D.A., 2007; Goss S. et al., 2007; Goss S., et al., 2008). Активная витамин-D-зависимая трансцеллюлярная абсорбция ионов кальция в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тонкой кишки является основным физиологическим путем поступления кальция в организм. В толстой кишке определенное значение имеют пассивная параклеточная и трансэпителиальная абсорбция кальция с помощью везикул и диацитоз растворимых комплексов кальция с тканевыми и пищевыми белками (Ivanovich P. et al., 1967; Hoenderop J.G. et al., 2005; Goss S. et al., 2007; Goss S., et al., 2008; Perez A.V. et al., 2008; Wolff A.E. et al., 2008; .Khanel R.C., Nemere I., 2008; .Bronner F., 2009; Xue Y., Fleet J.C. 2009).

Общая абсорбция кальция является суммой активной и пассивной абсорбции, причем последняя пропорциональна градиенту концентрации кальция между просветом кишечника и циркуляторным руслом и, по-видимому, становится ведущей в тех случаях, когда истощены резервы активной абсорбции или нарушены ее механизмы. Продвижение пищевых масс по тонкому кишечнику занимает 1–3 ч, и за этот период времени осуществляется большая часть активной и пассивной абсорбции.

Активная абсорбция кальция в эпителиальных клетках происходит при связывании ионов кальция с белками-переносчиками и трансмембранными каналами, встроенными в энтероциты. Некоторые из этих белков являются витамин-D-зависимыми (Hoenderop J.G. et al., 2005; Perez A.V. et al., 2008; Wolff A.E. et al., 2008; Khanel R.C., Nemere I., 2008; Bronner F., 2009).

Эти механизмы абсорбции протекают в рН-нейтральной среде кишечного эпителия, не зависят от соляной кислоты.

Растворимость солей кальция

Кальций поступает в организм с пищей и назначаемыми препаратами. Для физиологически эффективного растворения всех употребляемых с пищей питательных веществ и назначаемых препаратов кальция секреция соляной кислоты должна быть нормальной или около нормальной. Для того, чтобы добиться максимальной внутрижелудочной кислотности, таблетки кальция карбоната рекомендуют принимать с пищей (Straub D.A., 2007).

Растворение солей кальция происходит лучше после приема пищи, когда продукция кислоты максимальна по сравнению с уровнем кислоты натощак.

В желудке соляная кислота («кислотный механизм» желудка) ионизирует соли кальция, например кальция карбонат, до одного иона Ca^{2+} и двух ионов Cl^- , приводя к образованию воды и CO_2 (последний удаляется в основном с выдыхаемым воздухом). Небольшое количество растворимых бикарбонатов также может образовываться при взаимодействии растворенного CO_2 с карбонатом кальция. В конечном счете образуется кальция хлорид (CaCl_2), обладающий высокой водорастворимостью в нейтральной и даже в щелочной среде. Взаимодействие соляной кислоты с солями кальция в желудке является важнейшим физиологическим феноменом. Различные соли кальция отливаются по степени растворимости в желудке (Harvey J.A. et al., 1990).

Атрофический гастрит

Атрофический гастрит сопровождается утратой желез в слизистой оболочке в теле желудка и приводит к стойкой гипохлоргидрии и ахлоргидрии. Ахлоргидрия и атрофия слизистой оболочки желудка связаны с риском развития мальабсорбции кальция (Ivanovich P. et al., 1967; Hart W. et al., 1973;).

В этих же работах было показано, что у пациентов с пернициозной анемией снижается плотность минерализации костей в поясничном отделе позвоночника. В ряде исследований показано, что снижение плотности минерализации костей было линейно связано со снижением уровня плазменного пепсиногена I. Пепсиноген I является предшественником протеолитического фермента пепсина в желудочном соке и биомаркером структуры и функции обкладочных клеток в теле и дне желудка: его сывороточный/плазменный уровень имеет тенденцию к линейному снижению при увеличении выраженности атрофии обкладочных клеток.

Процесс снижения количества обкладочных клеток (продуцирующих соляную кислоту) при атрофическом гастрите занимает годы и десятилетия и, в конечном итоге, эти клетки полностью утрачиваются. В желудке сначала развивается гипохлоргидрия, а затем ахлоргидрия. Чаще всего развитие атрофического гастрита вызывается инфекцией *Helicobacter pylori*, но может иметь и аутоиммунное происхождение. Снижение способности слизистой оболочки желудка секретировать соляную кислоту связано с нарастанием степени атрофии и утратой желез. При атрофическом гастрите базальная и максимальная секреция соляной кислоты снижается на 50 % даже при легкой степени выраженности. Максимальная секреция соляной кислоты у здоровых составляет около 30–50 ммоль/ч (Varis K., Isokoski M., 1981), а у пациентов с атрофией легкой степени составляет, в среднем, около 15 ммоль/ч.

Распространенность атрофического гастрита с возрастом имеет тенденцию к увеличению и относится к разряду относительно частых (Ihamaki T. et al., 1991; Valle J. et al., 1996). Мальабсорбция кальция также считается заболеванием, связанным с возрастом: по мере старения человека ее распространенность увеличивается (Nordin B.E. et al., 1991).

Показано, что в Финляндии хроническим гастритом, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*, болеют 30–40 % пожилых людей. И предполагается, что если инфекция не будет эрадикарована, то примерно у половины из них в дальнейшем возникнет атрофический гастрит тела желудка той или иной степени тяжести (Valle J. et al., 1996) вплоть до практически полной ахлоргидрии (Ihamaki T. et al., 1991; Sipponen P. et al., 2002).

Следовательно, у большей части населения имеется риск мальабсорбции всех эссенциальных микроэлементов, включая кальций, что является одним из факторов развития и прогрессирования остеопороза.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Большинство авторов не выявляли каких-либо изменений содержания кальция в крови пациентов в различные фазы язвенного процесса. У больных с язвенной болезнью при синдроме рвоты регистрировалось снижение уровня кальция в крови. В процессе рубцевания язвенных дефектов многие исследователи отмечали положительную динамику показателей кальция в крови (Ивашкин В.Т., 1981).

Нарушение минеральной плотности костей при язвенной болезни наблюдается при сопутствующем атрофическом гастрите, а также может быть обусловлено осложнениями язвенной болезни, приводящими к оперативному вмешательству – резекции желудка.

Данные литературы о содержании кальция в желудочном секрете у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки немногочисленны и противоречивы. В ряде публикаций высказывается мнение, что потеря кальция из слизистой оболочки в желудочный секрет влечет за собой угнетение секретобразования.

Хронический панкреатит и остеопороз

Литературные данные, касающиеся частоты ОП и механизмов его развития при хроническом панкреатите сравнительно немногочисленны и нередко противоречивы.

По данным И.В. Чернышовой и соавт. (2008), при хроническом панкреатите ОП встречается у 64,1% женщин и у 48,9% мужчин. Эзокринная недостаточность поджелудочной железы приводит к увеличению частоты дефицита витамина D в 50% случаев, вторичного гиперпаратиреоза у 47% больных по сравнению с больными с

хроническим панкреатитом с сохраненной секреторной функцией (Чернышова И.В., 2009, 2010).

Злоупотребление алкоголем, столь нередкое среди пациентов с панкреатитом, может способствовать развитию остеопении.

По данным гистологического исследования Kuhencordt, Kruse (1984), после частичной или тотальной резекции поджелудочной железы, наблюдали остеопороз и признаки повышенной перестройки костной ткани, несмотря на то, что к моменту исследования было достигнуто полное замещение ферментативной недостаточности поджелудочной железы (цит по Ю.Франке, Г.Рунге, 1995).

По данным Я.М. Вахрушева и соавт. (2005), обследовавших 55 больных с хроническим панкреатитом неалкогольной этиологии, концентрация кальция была достоверно выше до $2,17 \pm 0,06$ ммоль/л по сравнению со здоровыми ($1,8 \pm 0,06$ ммоль/л). Уровень ПТГ составил $18,59 \pm 1,05$ пг/мл, что значительно ниже по сравнению с контрольной группой ($26,5 \pm 1,8$ пг/мл). Корреляционный анализ позволил исследователям выявить сильную обратную связь между концентрациями ПТГ и кальцием в сыворотке крови ($r = -0,62$), что дало основание сделать заключение о том, что при хроническом панкреатите повышение концентрации кальция в сыворотке крови сопровождается снижением гормональной функции паращитовидных желез.

Анализ литературных данных, касающийся возможных патогенетических механизмов развития ОП при хроническом панкреатите, позволил выделить несколько факторов. Основные – нарушение всасывания витамина D и гипокальциемия, обусловленные избыточным выделением кальция в связи с образованием мыл в толстой кишке и синдромом мальабсорбции (Kloppel J., 1999). Дефицит витамина D усиливает снижение абсорбции кальция при хроническом панкреатите, что приводит к повышению уровня ПТГ, нарушению процессов минерализации костной ткани. Хронически панкреатит сопровождается повышением активности провоспалительных цитокинов, (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа), являющихся факторами риска развития ОП, способных усиливать функциональную активность остеокластов и стимулировать резорбцию костной ткани.

Ионы кальция играют исключительно важную роль в развитии и прогрессировании патологии поджелудочной железы. Процесс экстрезии ферментов поджелудочной железы является кальцийзависимым. Снижение уровня кальция приводит к недостаточности секреторной (эксреторной) функции поджелудочной железы, что, в свою очередь, приводит к усилению синдрома мальабсорбции, и следовательно, к усугублению гипокальциемии. Таким образом, при хроническом панкреатите имеются патогенетически факторы, влияющие на костный метаболизм (Пасишвили Л.М. и др., 2008; Чернышова И.В и др., 2008).

По данным McLoughlin M.T., Mitchell R.M. (2007), дисфункция сфинктера Одди также приводит к нарушению всасывания кальция. Повышение его тонуса способствует усилению потери кальция с желчью, при уменьшении выделения желчи в кишечник при гипермоторных дискинезиях усиливается его всасывание.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) и остеопороз

ИПП значительно снижают секрецию соляной кислоты (Лапина Т.Л., 2009). В связи с этим продолжительное использование этих препаратов в высоких дозах может увеличить риск развития мальабсорбции кальция и риск травматических переломов костей. Результаты двух недавно выполненных метаанализов (Insogna K.L. 2009; Laine L. 2009) подтверждают этот факт.

Примечательно, что применение ИПП в высоких дозах более 1 года достоверно увеличивало частоту переломов бедра и других остеопоретических переломов (Yang Y.X. et al., 2006; Yu E.W. et al., 2008.; Targownik L.E. et al., 2008; Roux C. et al., 2009). Показано, что небольшие дозы ИПП (20 мг в день) приводят к снижению плотности минерализации костей через 18 мес лечения (Kirkpantur A. et al., 2009).

Более высокие дозы ИПП (60 мг/день) приводят к снижению абсорбции кальция в кишечнике (Grazianni G. et al., 1995; Sechet A. et al., 1999) уже в течение нескольких дней. Патогенетические механизмы, с помощью которых ИПП вызывают снижение плотности минерализации костей, до конца не изучены. Вероятно, что этот эффект обусловлен способностью ИПП подавлять секрецию желудочного сока, прямое действие этих лекарственных средств на костные клетки не доказано. (Roux C. et al., 2009). Данный вывод подтверждается и тем, что длительное использование блокаторов H₂-рецепторов также приводит к небольшому (но достоверному) снижению плотности минерализации костей, особенно у пожилых людей.

L.E. Targownik и соавт. (2008) выявили увеличение риска перелома шейки бедра только после 5-летнего постоянного приема ИПП, а любого другого перелома вследствие остеопороза – лишь через 7 лет (!) непрерывного приема ИПП. По данным этой группы авторов, 4-летний (или менее продолжительный) прием ИПП не был связан с остеопорозом и переломами, а вычисленный ими риск переломов при приеме ИПП сравним с влиянием на этот показатель табакокурения, низкого индекса массы тела или избыточного приема алкоголя.

Доказательства повышения риска остеопоретических переломов бедра и позвоночника выявили Y. Lau и соавт. (2012), которые провели метаанализ 14 наблюдательных исследований (с 1980 по 2011 г.). Однако авторы отмечают, что далеко не все исследования подтверждают это положение, а сам риск переломов оценивается как достаточно умеренный. Не исключено, что использование ИПП может влиять на эффективность антиosteoporетической терапии — в частности, бисфосфонатов. Подобные выводы можно сделать на основании данных, полученных в ходе 3-летнего исследования эффективности ризендроната. В исследуемой группе (n=5464), включавшей 482 (8,8%) пациента, регулярно принимавших ИПП, ризендронат способствовал существенному снижению риска переломов позвоночника. Однако у лиц, не получавших ИПП, частота переломов снизилась на 57%, а у принимавших – на 38% соответственно (Roux C., Goldstein, 2012).

Таким образом, разные исследования, показавшие связь ИПП с остеопорозом и переломами костей, находятся в противоречии в оценке этого риска. Принципиальным кажется установление значения продолжительности приема ИПП, так как очевидно, что изменение процессов костного ремоделирования и существенного снижения минеральной плотности костей требуют весьма продолжительного времени для того, чтобы эти показатели имели значимый клинический исход.

Операции на желудке

Клинические исследования доказывают важность нормальной секреции соляной кислоты в желудке для поддержания гомеостаза кальция и нормальной минерализации костей. Гастрэктомия и хирургическое шунтирование проксимальных отделов тощей кишки являются доказанными факторами риска для развития заболеваний костей и мальабсорбции кальция. Даже частичная гастрэктомия (операции по Бильрот-I и Бильрот-II) приводит к снижению плотности минерализации костей (Paakkonen M. et al., 1984; Fleischer J. et al, 2008)

Клинические исследования свидетельствуют о том, что после тотальной гастрэктомии концентрация кальция в крови постепенно снижается (Bisballe S. et al., 1986; Zittel T.T et al., 1997), хотя в первое время после операции подобное снижение не наблюдается (Liedman B. et al., 1997; Baek K.H. et al., 2008)

Анализ литературных данных, касающихся частоты развития и механизмов патогенеза остеопороза и остеопенического синдрома у больных с кислотозависимыми заболеваниями, не столь многочисленны и нередко противоречивы. До конца не изучено влияние лекарственных препаратов, применяемых для лечения кислотозависимых заболеваний, на частоту снижения минеральной плотности костей. В то же время, лечение остеопороза у больных с кислотозависимыми заболеваниями представляет определенные трудности ввиду развития побочных эффектов на слизистую пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. В частности, речь идет о большой важнейшей группе препаратов по лечению остеопороза – бисфосфонатах.

В связи с этим, актуальность изучения частоты остеопороза/остеопении у больных с кислотозависимыми заболеваниями не вызывает сомнений, тем более, что они наиболее часто встречаются во всех возрастных группах, особенно у молодых. В связи с побочными эффектами, вызываемыми основными группами препаратов, применяемых как для лечения кислотозависимых заболеваний, так и для лечения остеопороза, можно говорить о синдроме отягощения как той, так и другой патологии. Поэтому велика актуальность профилактики предотвращения развития самих заболеваний и осложнений, возникающих при их лечении. В то же время необходима комплексная оценка состояния пациента для выбора наиболее безопасного и эффективного лечения кислотозависимых заболеваний, сопровождающихся остеопорозом/остеопенией.

2.5.5. Влияние возрастных изменений гормонально-метаболических показателей на формирование остеопороза

Сотрудники ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (ВЦЭРМ) проводили динамическое наблюдение за состоянием здоровья участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде – через 13, 17 и 23 года после катастрофы (рис. 2.36). Показана высокая частота распространенности остеопенического синдрома (ОПС) – остеопении и ОП среди мужчин.

Исследование МПК было проведено методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре DPX-L фирмы «Lunar» (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 остеопоретических 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%.

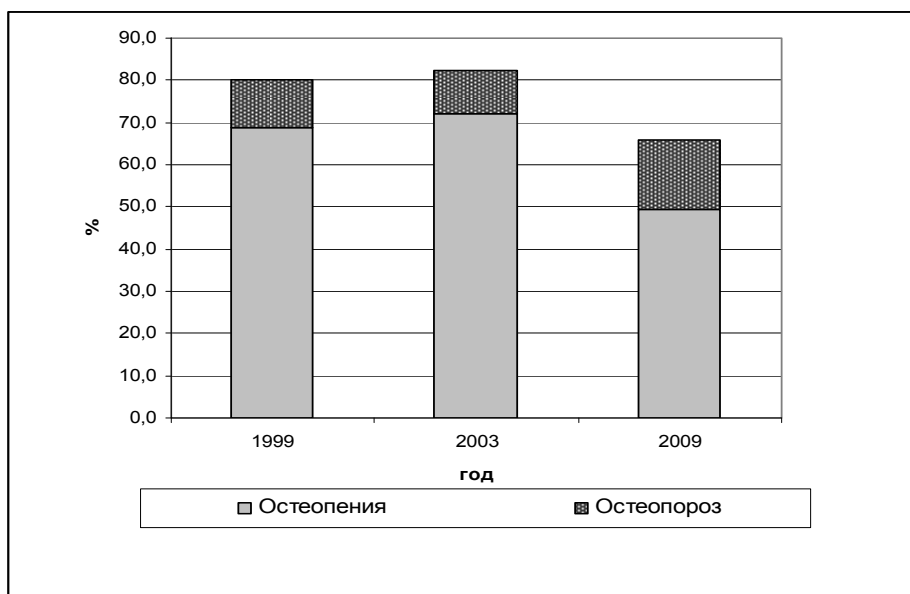


Рис. 2.36. Частота выявления остеопенического синдрома среди ликвидаторов в отдаленный период после аварии на ЧАЭС

По нашим данным, изменения МПК у ликвидаторов, обнаруженные с помощью двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии, носят разнонаправленный характер и неодинаковы в различных отделах скелета. Через 5–7 лет после аварии на ЧАЭС у ликвидаторов изменения в поясничном отделе позвоночника отмечались 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 Т-оценки находили 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 Т-оценки находили 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 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).

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 постарели на 20 лет.

Частота распределения ОПС в зависимости от возраста обследованных лиц представлена на рис 2.37. По классификации возрастных периодов ВОЗ (1973 г.) мужчины старше 60–74 лет считаются пожилыми. В нашем исследовании 34,2% лиц относились 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.

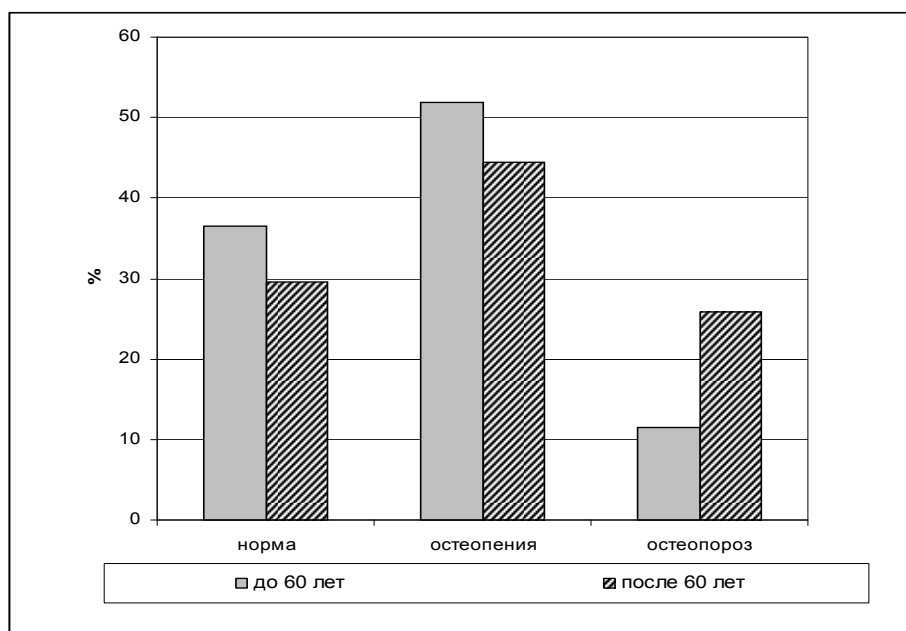


Рис. 2.37. Структура возрастных остеопоротических изменений у мужчин- ликвидаторов.

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(OH)D (табл. 2.75). 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.

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)	
ССа общий, ммоль/л	2,4 [2,2; 2,5]	2,4 [2,3; 2,5]	0,5591
ССа ионизир., ммоль/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
дДГЭА-с, мкмоль/л	4,7 [3,1; 7,5]	2,4 [1,8; 2,6]	0,0026
СТГ, нг/мл	0,2 [0,1; 0,5]	0,7 [0,1; 1,3]	0,0790
ИИРФ-1, нг/мл	86 [72; 141]	112 [91; 135]	0,1516
ЕЕ ₂ , пмоль/л	164 [129; 207]	165 [135; 207]	0,8318
ТТ ₄ , пмоль/л	14,6 [10,7; 16,3]	12,9 [11,4; 16,1]	0,0261
ПТГ, пмоль/л	4,7 [3,7; 5,3]	6,5 [3,6; 7,8]	0,3666
ККальцитонин, пг/мл	2,9 [0,9; 6,0]	5,5 [1,1; 9,3]	0,6327
225 (ОН)D, нмоль/л	98 [80; 103]	77 [72; 84]	0,0631
ООК, нг/мл	7,8 [6,7; 9,0]	6,2 [4,1; 7,7]	0,0844
ООстаза, мкг/л	12,5 [10,7; 13,2]	10,9 [8,6; 13,2]	0,1932
DDруг/Сг, нмоль/мкмоль	3,6 [3,1; 4,2]	3,2 [2,5; 4,2]	0,1843

* Значение p для U-теста Манна–Уитни, полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

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 B., 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 достоверной. 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(ОН)₂D. Возможно, компенсаторное повышение уровней гормона роста и ИРФ-1 стимулирует почечный синтез кальцитриола. Дефицит витамина D зависит от низкой солнечной инсоляции, характерной для Северо-Запада России, снижения абсорбции кальция в кишечнике, низкого поступления 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.

2.5.6. Минеральная плотность кости и биохимические показатели костного метаболизма

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_I–L_{IV}), МПК проксимального отдела левой бедренной кости (БК), МПК левого предплечья.

В табл. 2.76 представлены данные по распространенности ОП и остеопении у мужчин-ликвидаторов в различных отделах скелета.

Таблица 2.76

Распространенность остеопороза и остеопении у мужчин-ликвидаторов в различных отделах скелета (n=79)

Отдел скелета	ОП (%)	Остеопения (%)
LL _I –L _{IV}	6 (7,6)	24 (30,4)
ППроксимальный отдел левой БК	5(6,3)	41 (51,9)
ККости левого предплечья	9 (11,4)	32 (40,5)

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 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. 2.77, 2.78).

Таблица 2.77

Характеристика групп исследования лиц до 60 лет

Параметр, ед. измерения	Возраст до 60 лет			p*
	ОП (n=6)	Остеопения (n=27)	Контроль (n=19)	
ССа общий, ммоль/л	2,5 [2,4; 2,6]	2,4 [2,3; 2,5]	2,4 [2,2; 2,5]	
ССа ионизир., ммоль/л	1,19 [1,17; 1,21]	1,19 [1,17; 1,21]	1,19 [1,16; 1,21]	
ТТГГ, мМЕ/л	0,95 [0,7; 1,0]	1,5 [1,0; 2,3]	1,5 [1,2; 2,1]	0,014
ИИРФ-I, нг/мл	102 [78; 117]	90 [74; 112]	86 [72; 141]	
ИИНСУЛИН, мМЕ/л	9,0 [4,3; 10,2]	5,6 [4,3; 10,4]	6 [4; 12]	
ЕЕ ₂ , пмоль/л	153 [137; 171]	181 [120; 201]	164 [129; 207]	
Т, Т ₄ нмоль/л	17 [12; 20]	17 [12; 20]	15 [11; 16]	
ССССГ, нмоль/л	38 [20; 46]	38 [24; 49]	26 [21; 38]	0,037
ППТГ, пмоль/л	5,4 [4,3; 6,4]	5,2 [3,8; 8,1]	4,7 [3,7; 5,3]	
ККальцитонин, пг/мл	4,7 [2,1; 11,2]	2,5 [0,9; 7,6]	2,9 [0,9; 6,0]	
225(ОН)D, нмоль/л	70 [59; 78]	78 [59; 86]	98 [80; 103]	0,042
ООК, нг/мл	9,2 [8,3; 15,1]	6,1 [3,9; 11,3]	7,8 [6,7; 9,0]	
ООстаза, мкг/л	14 [11; 15]	13 [8,7; 17,1]	12,5 [10,7; 13,2]	
DDруг/Сг, нМ/ММ	3,9 [2,4; 4,1]	3,8 [3,4; 4,4]	2,9 [3,1; 4,2]	
ТТ-критерий L _I –L _{IV}	-1,9[-2,4; -1,3]	-0,7[-1,4; 0,6]	0 [-0,5; 1,1]	0,046
ТТ-критерий БК	-2,5[-2,4; -1,3]	-1,5[-1,8; -1,2]	0,1 [-0,4; 0,75]	0,000
ТТ-критерий костей предплечья	-0,7[-2,0; -0,1]	0,4[-0,5; 1,6]	1,3 [0,3; 1,9]	

* Здесь и в табл. 2.84: значение p для U-теста Манна-Уитни, полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия с группой контроля.

Характеристика групп исследования лиц после 60 лет

Параметр, ед. измерения	Возраст после 60 лет			p*
	ОП (n=6)	Остеопения (n=27)	Контроль (n=19)	
ССа общий, ммоль/л	2,4 [2,4; 2,5]	2,4 [2,3; 2,6]	2,4 [2,3; 2,5]	
ССа ионизир., ммоль/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]	
ИИРФ-I, нг/мл	83 [55; 84]	87 [72; 99]	112 [92; 135]	0,005
ИИНСУЛИН, мМЕ/л	3,4 [1,9; 5,1]	4,5 [3,8; 7,2]	8 [5; 12]	0,021
ЕЕ ₂ , пмоль/л	175 [126; 236]	173 [164; 203]	165 [136; 207]	
Т ₃ Т ₄ нмоль/л	14 [11; 22]	15 [12; 18]	13 [11; 16]	
ССССГ, нмоль/л	45 [28; 62]	42 [33; 51]	27 [21; 32]	
ППТГ, пмоль/л	5,8 [4,4; 9,2]	5,2 [4,1; 7,8]	6,5 [3,6; 7,8]	0,049
ККальцитонин, пг/мл	1,5 [1,0; 2,4]	4,6 [1,4; 6,9]	5,5 [0,9; 8,6]	
225(ОН)D, нмоль/л	58 [44; 89]	82 [68; 103]	77 [72; 84]	0,019
ООК, нг/мл	10,4 [6,6; 13,5]	10,2 [8,9; 20,1]	6 [4; 8]	0,037
ООстаза, мкг/л	12 [9; 13]	12 [9; 14]	11 [9; 13]	
DDруг/Сг, нМ/мМ	3,6 [1,9; 4,7]	4,0 [3,1; 4,9]	3,2 [2,5; 4,2]	
ТТ- критерий L _I -L _{IV}	-2,6 [-3,7; -1,5]	-0,8 [-1,3; 0,4]	0,6 [0,6; 1,1]	0,004
ТТ-критерий БК	-2,3 [-3,4; -1,6]	-1,3 [-1,5; -1,1]	-0,4 [-0,7; 0,3]	0,004
ТТ-критерий костей предплечья	-3,1 [-3,8; -2,9;]	-1,0 [-1,4; 0,0]	1,25 [0,4; 2,2]	0,001

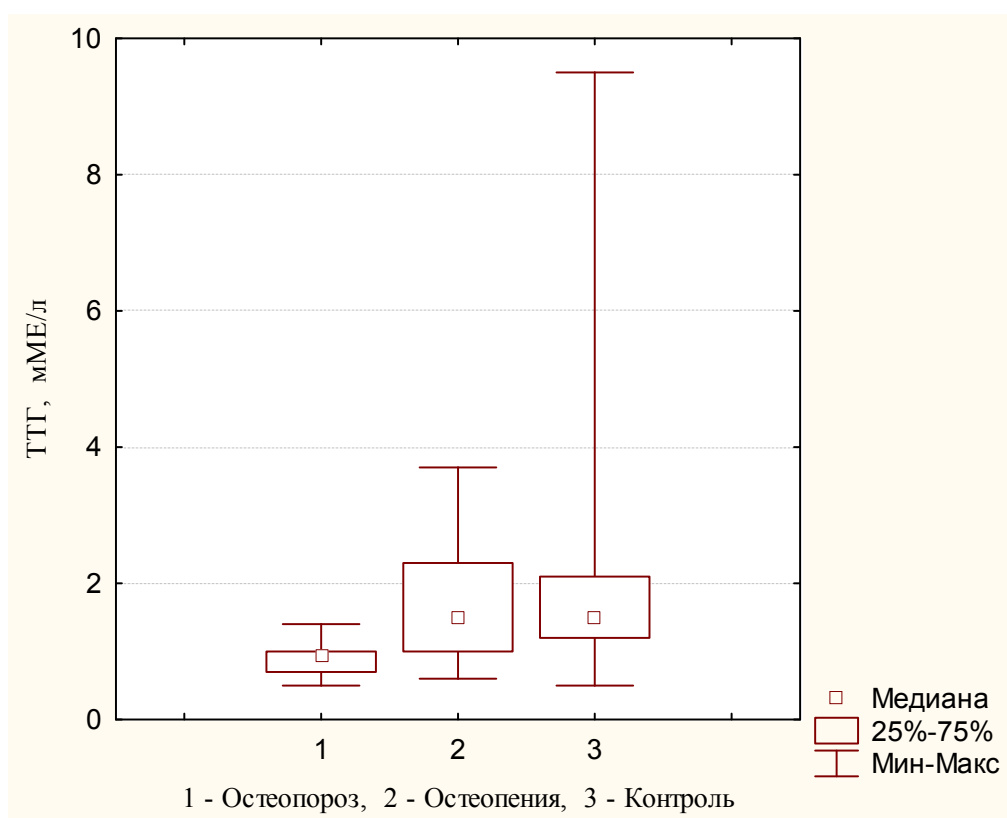


Рис. 2.38. Сравнение концентрации ТТГ в сыворотке крови у мужчин в возрасте до 60 лет.

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 в крови и моче. 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.2.38).

У мужчин с ОПС в возрасте до 60 лет концентрация СССГ достоверно выше, а кальцидиола ниже, чем в группе контроля (рис.2.39, 2.40).

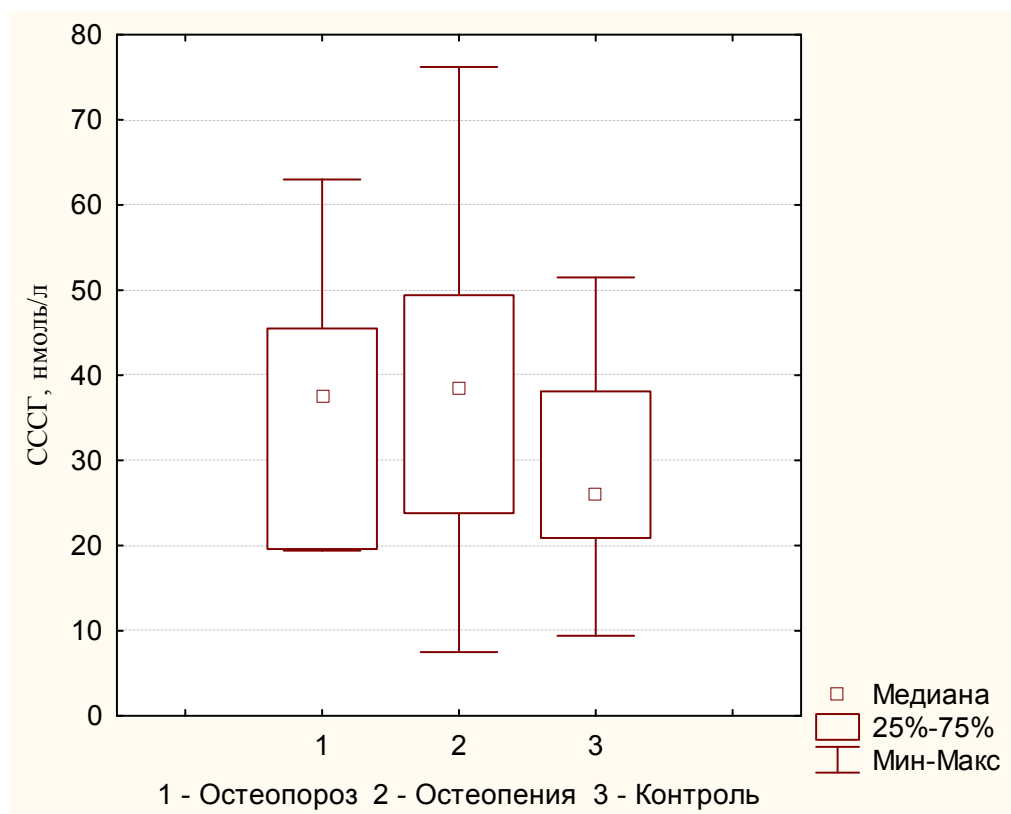


Рис. 2.39 Сравнение концентрации СССГ в сыворотке крови у мужчин в возрасте до 60 лет.

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. 2.41, 2.42).

Достоверно повышается концентрация остеокальцина (рис. 2.43).

В экспериментальных исследованиях установлено, что гипертиреозидизм или введение тиреоидных гормонов повышает костный обмен и может вызывать снижение костной массы (Риггз Б.Л., 2000). Микседема, наоборот, повышает 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.

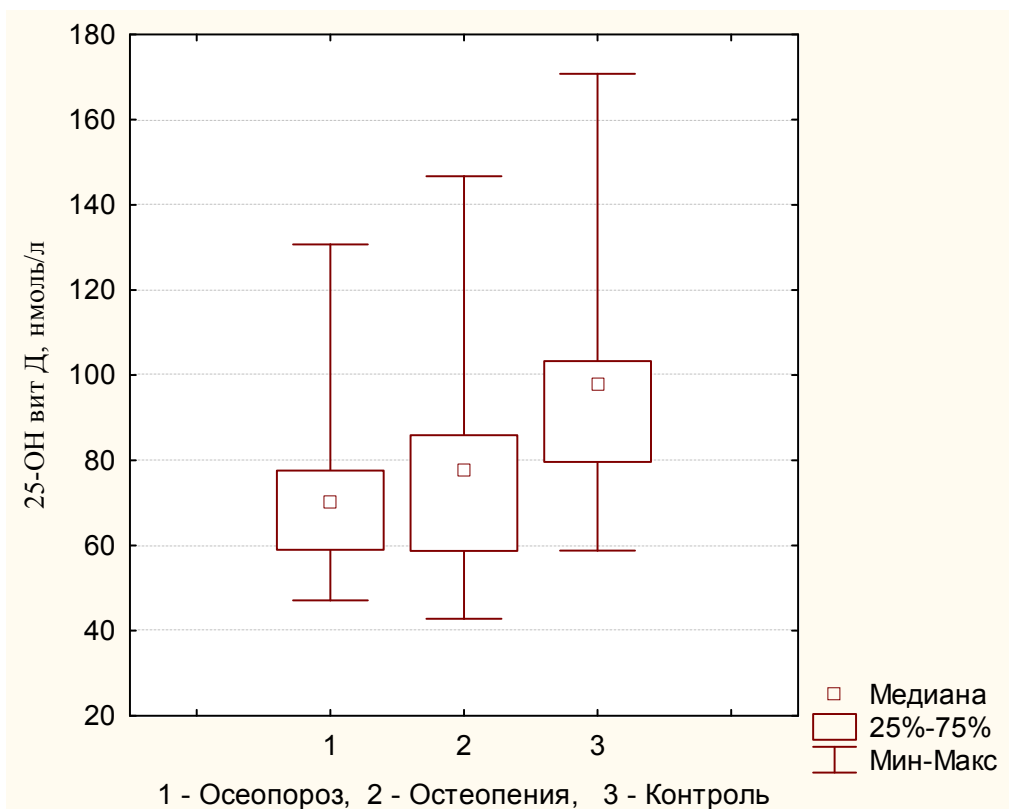


Рис. 2.40 Сравнение концентрации кальцидиола в сыворотке крови у мужчин в возрасте до 60 лет.

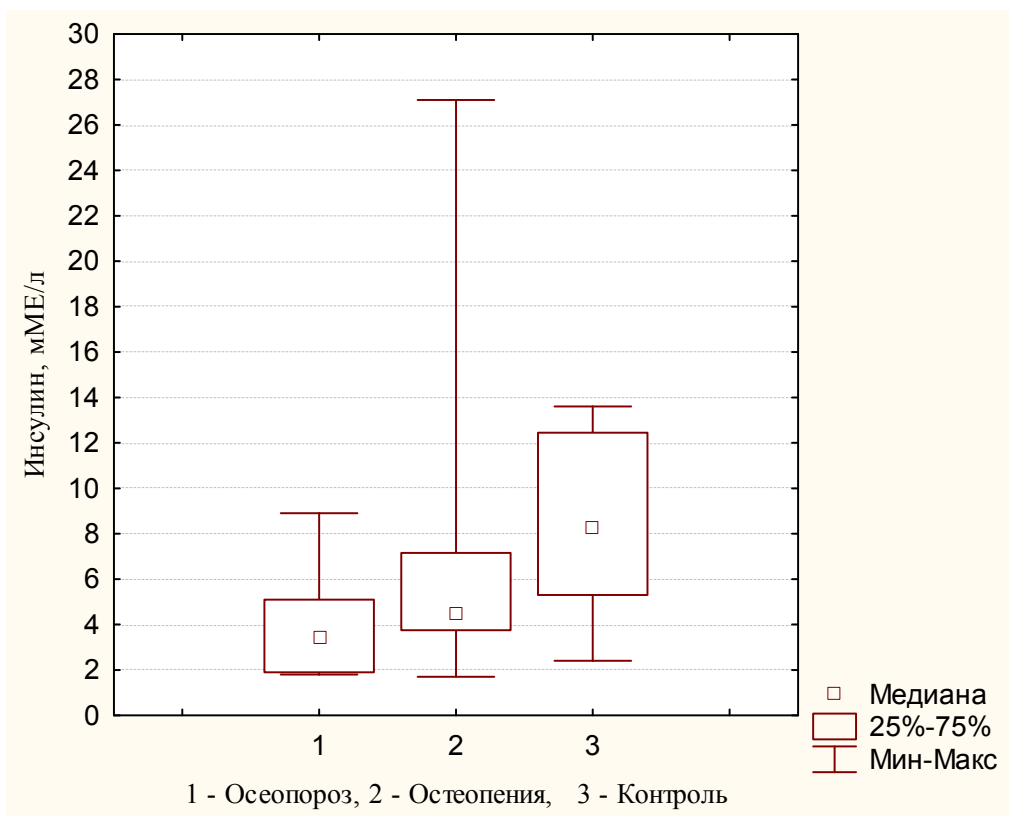


Рис. 2.41 Сравнение концентрации инсулина в сыворотке крови у мужчин в возрасте после 60 лет.

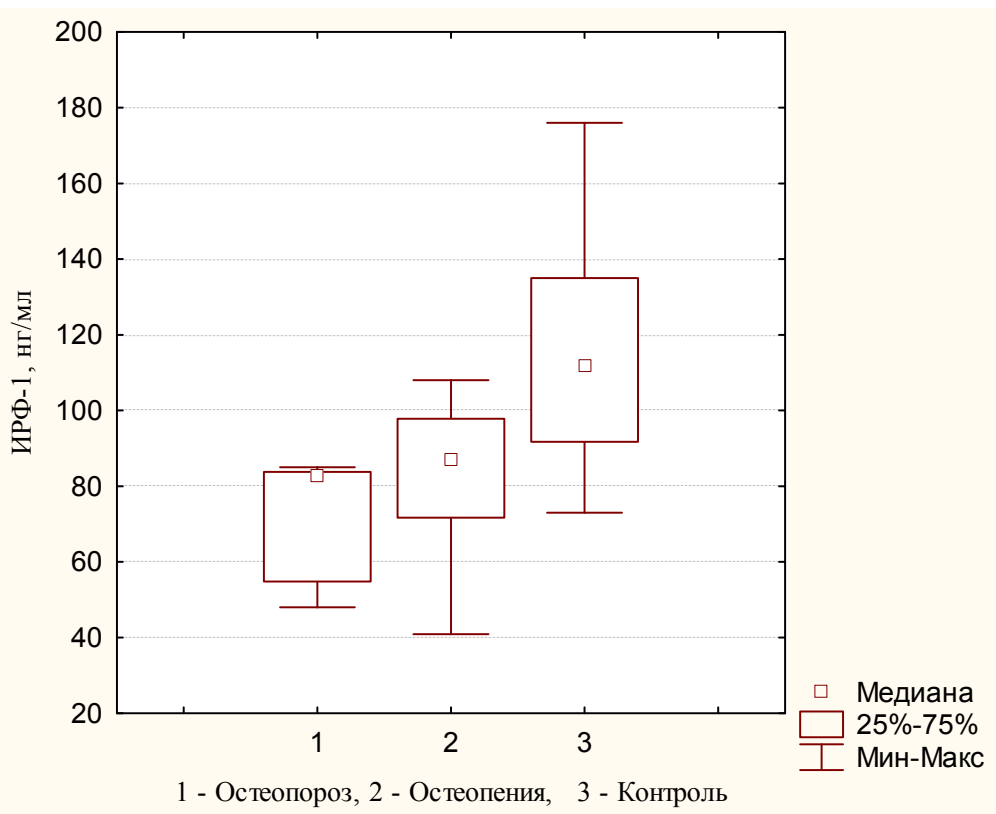


Рис. 2.42. Сравнение концентрации ИРФ-1 в сыворотке крови у мужчин в возрасте после 60 лет.

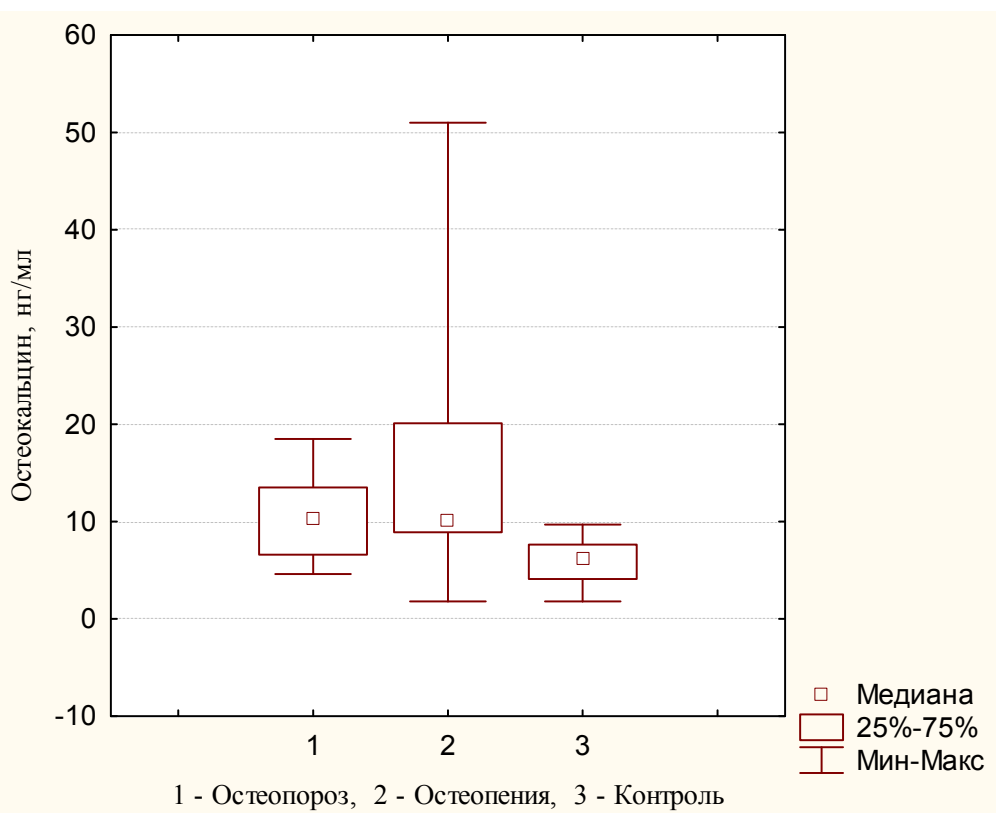


Рис. 2.43. Сравнение концентрации остеокальцина в сыворотке крови у мужчин в возрасте после 60 лет.

На клеточном уровне ПТГ является мощным гормоном резорбции, который повышает количество и активность остеокластов, выражающуюся в появлении «гофрированного края» (Ригтз Б.Л., 2000). Предполагается, что ПТГ проявляет 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 корреляционная связь 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 также низок.

Выявлена высокая корреляция ИРФ-1 в сыворотке крови и Т-критерия бедра ($r = -0,841$) и уровня 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 E_2 , 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 оболочки определялись иммуногистохимическим En Vision методом с применением моноклональных антител фирмы ДАКО (Дания). Рецепторы андрогенов в железах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки обнаружены у ликвидаторов без изменения МПК в 16%, с остеопенией – 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 с 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 оболочке двенадцатиперстной кишки свидетельствует о возможной роли андрогенов в транспорте кальция через слизистую оболочку 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 (Моргунов Л.Ю., 2007; Amory J. et al., 2004).

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 (Моргунов Л.Ю., 2007; Amory J. et al., 2004). 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) (ICSI, 2006). Андрогены способствуют пролиферации остеобластов и выработке ими щелочной фосфатазы, усиливают синтез коллагена III. Дигидротестостерон также усиливает функцию остеобластов, что проявляется увеличением продукции трансформирующего фактора роста- β количества рецепторов к инсулиноподобному фактору роста II в клетках кости, усиливают активность щелочной фосфатазы и синтез проколлагена I типа. Опосредованное действие андрогенов на костную ткань связано с их способностью посредством ароматазы превращаться в эстрогены, взаимодействующие с рецепторами эстрогенов (Марова Е.И., 2003).

Трансформация андрогенов в в жировой ткани в эстрон способствует увеличению продукции гормона роста, инсулиноподобного фактора роста I, стимулируя таким образом образование кости (Kaufman J. M., Vermeulen A., 2005).

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- β 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 β , 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 гипоандрогения (Т менее 12,0 нмоль/л) была выявлена как у лиц без изменения МПК, так и с остеопеническим синдромом (табл. 2.79).

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.

Таблица 2.79

Показатели андрогенного статуса у мужчин-ликвидаторов в зависимости от МПК

Показатель (ед. изм.)	МПК в норме (n=27)	Остеопения (n=39)	Остеопороз (n=13)
Возраст. годы	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]

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 группы 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 (BioT). Прочное связывание Т с СССГ препятствует проникновению гормона из плазмы в клетку, эта фракция не является биологически доступной. Расчет BioT и свободного Т (сFT) проводится с помощью калькулятора тестостерона.

Анализ андрогенного статуса ликвидаторов с учетом коррекции по возрасту представлен в табл. 2.80, 2.81.

Таблица 2.80

Показатели костного метаболизма и андрогенный статус ликвидаторов до 60 лет

Параметр, ед. изм.	Ликвидаторы			Референтная норма
	ОП (n=13)	Остеопения (n=39)	Контроль (n=27)	
EE ₂ /Т	10 [10; 13]	10 [8; 13]	13 [9; 17]	
ИИСА, %	42 [37; 50]	41 [36; 52]	54 [39; 75]	
ссFT, пмоль/л	320 [311; 347]	287** [248; 350]	283** [261; 345]	398 [118; 853]
ссFT от Т, %	1,9 [1,7; 2,5]	1,9 [1,6; 2,3]	2,3 [1,9; 2,6]	
ВBioT, 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]
ВBioT/Т, %	46 [41; 58]*	45 [38; 54]*	54 [44; 61]	
Т Тсв., пмоль/л	26 [24; 27]*	30 [22; 56]	36 [24; 79]	

* Различия с контрольной группой достоверны (p<0,05).

** Различия с референтной нормой достоверны (p<0,05).

Таблица 2.81

Показатели костного метаболизма и андрогенный статус ликвидаторов после 60 лет

Параметр, ед. изм.	Ликвидаторы			Референтная норма
	ОП (n=13)	Остеопения (n=39)	Контроль (n=27)	
ET ₂ /Т	14 [9; 16]	13 [9; 15]	14 [10; 19]	
ИИСА, %	41 [27; 49]	36 [31; 40]	46 [44; 51]	
ссFT, пмоль/л	244** [230; 395]	277** [224; 302]	296 [242; 348]	333 [93; 634]
ссFT от Т, %	1,8 [1,4; 2,2]*	1,8 [1,6; 2,0]*	2,3 [2,1; 2,5]	
ВBioT, 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]
ВBioT/Т, %	42 [32; 51]*	42 [37; 46]*	53 [49; 59]	
Т Тсв., пмоль/л	21 [14; 40]	27 [16; 30]	19 [15; 29]	

** 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 в сыворотке крови.

Дефицит витамина D

Нами обследованы ликвидаторы, проживающие в 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 – 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.

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 остаз находилась в пределах нормы ($p > 0,05$). Такое соотношение маркеров костного формирования обычно свидетельствует об активации или нормальном остеогенезе;
- продукты деградации костного матрикса Друг, соотнесенные 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, ФНО- α ; 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.

2.5.7 Лечение и профилактика метаболических остеопатий

По данным T.V. Nguyen и соавт. (2004), S. Amin и D.P. Felson (2001), у 75% женщин и 90% мужчин ОП диагностируется несвоевременно и, соответственно, лечение оказывается запоздалым.

В связи с этим своевременная диагностика, профилактика и лечение ОП являются важнейшей задачей здравоохранения, поскольку позволяют 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 применяют в настоящее время для лечения остеопороза, они являются препаратами первой линии (Торопцова Н.В., 2008; Mellstrom D.D., 2004). 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 (БФ) являются синтетическими аналогами пирофосфата, относятся к дифосфоновым кислотам. Отличием их от пирофосфата является замена в молекулярной

структуре пиррофосфатных соединений атома кислорода P–O–P на углерод P–C–P. 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 БФ 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 M.J. 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, клондронат, тилудронат), менее активны и в настоящее время для лечения остеопороза не применяются. 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, фстеотаб), ризедронат [(актонель, ибандронат (бонвива), золедронат (зомета, акласта)] (табл. 2.82).

Таблица 2.82

Сравнительная характеристика активности бисфосфонатов	
Название препарата	Активность
«Этидронат» («Ксидифон», «Дидронель»)	1
«Клондронат» («Бонефос», «Лодронат», «Остак») «Тилудронат» («Скелид»)	x 10
«Памидронат» («Аредиа», «Аминомакс»)	x 100
«Алендронат» («Фосомакс», «Остеотаб»)	x 1000
«Ризедронат» («Актонель»), «Ибандронат» («Бонвива»), «Золедронат» («Зомета», «Акласта»)	X 10000

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 атома 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. Основным эффектом 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 (Rogers 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; Paparoulos 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, 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, 2008).

Изучение механизма действия БФ показало, что они, подавляя апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулируют костеобразование (Hughes D.E. et al., 1995; Eastel R., 1998).

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 (Eastell R., 1998; Rodan G. et al., 2004). По данным Б.Л. Риггз (2000), после приема БФ в течение 10 лет в дозе 10 мг/сут 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) и

нередко являются причиной отказа от лечения (Каратеев 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 1 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), а также отказаться от одновременного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Результаты применения БФ у больных с ОП оценивают 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 3 мес, 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 биофосфонат.

Акласта вызывает дезорганизацию цитоскелета остеокласта, нарушает внутриклеточное передвижение везикул, утрату щеточной каймы и апоптоз остеокласта. Акласта ингибирует остеобластический фермент фанезилпирофосфатсинтазу (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 1 года) являются 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» проведены 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), были включены 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 вводили внутривенно впервые 90 дней после хирургического лечения в связи с переломом проксимального отдела бедренной кости. Повторное введение препарата проводили через 12 мес. 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 1 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 получающих золедроновую кислоту – 0,12%. Маркеры костного метаболизма в группе лечения алендронатом на протяжении наблюдения не менялись. У пациентов, получивших золедроновую кислоту через 3 мес уровень костных биомаркеров снизился в сравнении с исходными данными, через 6 мес – вернулся к базальному уровню, через 12 мес – повысился, но оставался в пределах границ, характерных для пременопаузы. При биопсии костной ткани – в обеих группах наблюдается снижение костного обмена, характерного для остеопороза.

Сделан вывод о возможности перевода пациентов, получавших ранее алендронат, на лечение золедроновой кислотой в режиме 5 мг в год внутривенно с сохранением терапевтического эффекта.

Во всех приведенных исследованиях тщательно оценивали 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 различались. 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 приема золедроновой кислоты составила 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 тела, 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 остеопоретических 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 мин. Недопустимо смешивать препарат с другими лекарственными средствами. Содержимое флакона – в 100 мл содержится 5 мг акласты – вводится 1 раз в год.

Если пациент оперирован в связи со случившимся остеопоретическим переломом с целью профилактики последующих переломов, акласту вводят не ранее, чем через 2 нед 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 развития 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 назначают необходимую дозу элементарного кальция и витамина D.

Пациента необходимо ознакомить с имеющимися у него показаниями к назначению золендроновой кислоты и 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 данным препаратом и представление о возможных побочных эффектах в значительной степени помогают 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 тела, 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 лечения ОП у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

В исследовании, проведенном в 2009 г. приняли участие 79 мужчин-ликвидаторов в возрасте от 43 до 80 лет. Используя современный метод диагностики ОП – DEXA, остеопения выявлена 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 назначено медикаментозное лечение. 4 пациентам в связи с выраженным болевым синдромом был назначен миакальцик (5 инъекций в/м 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 D₃ по 1000 мг/сут.

При обследовании через 1 год выяснилось, что больные, которым был назначен миакальцик, применяли его не более 3 мес.

Пациенты, которым был назначен осталон, через 2 мес также прекратили прием препарата.

В группе, где принимали миакальцик и осталон, пациенты продолжали принимать кальций D₃ еще 4 мес.

Пациенты, которым была введена золендроновая кислота, принимали кальций D₃ по 1000 мг в течение 9–10 мес. У 4 пациентов отмечались постинфузионные симптомы:

повышение температуры тела в течение 3 дней, в отдельных случаях до 39°C, мышечные боли, купировавшиеся применением парацетомола.

Обследование через 1 год показало, что только у пациентов, получивших акласту, возросли показатели минеральной плотности кости в позвоночнике и шейке бедра. Маркеры костного метаболизма имели некоторую тенденцию к снижению, хотя оно не было достоверным.

В 2014 г. мы повторно обследовали эту же группу ликвидаторов с ОП (12 человек). В группу ОП вошли 12 человек, которым ранее проведено лечение, 1 умер от рака легких. При обследовании этой группы больных выявлено усугубление тяжести ОП в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра. Однако ни у одного из них не возникло патологического перелома с 2009 г. При беседе все отмечали, что периодически принимали препараты кальция и витамина D, увеличили потребление продуктов, содержащих кальций и витамин D, некоторые бросили курить. Пациентам назначены акласта (6 человек), фосомакс – 6 человек, кальций D₃ 1000 мг/сут.

Таким образом, наш опыт применения акласты невелик, но полученные результаты дают основание полагать, что применение её у мужчин дает положительный эффект в отношении повышения минеральной плотности кости.

Учитывая низкую приверженность к лечению мужчин, при наличии показаний золедроновая 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/сут 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). Последнее диктует необходимость с осторожностью назначать данный препарат пациентам с риском тромбоэмболии.

Хорошо себя зарекомендовал в лечении ОП *кальцитонин лосося* – миакальцик, применяемый в форме инъекций по 1 мл (100 МЕ). Кальцитонин обладает гипокальциемическим и гипофосфатемическим свойством. 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. Полагают, что он связан с повышением уровня бета-эндорфинов и подавлением простагландина E₂. Лечение кальцитонином рекомендуют начинать при ОП с болевым синдромом – внутримышечно по 100 МЕ в течение 10 дней (Рожинская Л.Я., Марова Е.И., 1996; Древаль А.В. и др., 1998.). Назальная форма кальцитонина в виде спрея в настоящее время не применяется.

Вопросам применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин посвящены 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 с учетом оценки всех возможных рисков 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.

В последние годы для лечения ОП применяется новый препарат «Пролия™» («Prolia») – «Деносуаб*» («Denosumab*»). Механизм действия – ингибирует костную резорбцию.

Деносуаб является полностью человеческим моноклональным антителом (IgG2), обладающим высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) и, тем самым, препятствует активации единственного рецептора RANKL — активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и уменьшает длительность существования остеокластов. В результате деносуаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

При изучении фармакологических эффектов деносуаба в дозе 60 мг выявлено быстрое уменьшению сывороточных концентраций маркера резорбции костной ткани — 1С-телопептида (СТХ) — приблизительно на 70% в течение 6 ч после подкожного введения и приблизительно на 85% в течение последующих 3 дней. Уменьшение концентрации СТХ было стабильным в течение 6 мес после применения. Скорость снижения концентрации СТХ в сыворотке крови частично уменьшалась при снижении концентрации деносуаба в сыворотке крови, что отражает обратимость влияния деносуаба на ремоделирование кости.

Данные эффекты наблюдались на протяжении всего курса лечения. Соответственно физиологической взаимосвязи процессов образования и резорбции при ремоделировании костной ткани наблюдалось уменьшение содержания маркеров образования кости (например костноспецифической ЩФ и сывороточного N-концевого пропептида коллагена I типа) с первого месяца после введения первой дозы деносумаба. Маркеры ремоделирования кости (маркеры образования кости и резорбции кости), как правило, достигали концентраций периода до начала лечения не позднее чем через 9 мес после приема последней дозы препарата. После возобновления лечения деносумабом степень снижения концентраций СТХ была сходна со степенью снижения концентрации СТХ в начале курса лечения деносумабом.

В клинических исследованиях определены эффективность и показания к применению препарата. У женщин с постменопаузальным остеопорозом пролиа™ увеличивает минеральную плотность кости, уменьшает частоту переломов шейки бедра, вертебральных и невертебральных переломов.

У мужчин с остеопорозом, обусловленным андрогенным дефицитом вследствие терапии ингибиторами ароматазы, назначаемыми по поводу неметастатического рака предстательной железы, наблюдается существенное увеличение минеральной плотности кости определяли в поясничном отделе позвоночника, всей бедренной кости, шейке бедренной кости, вертеле бедренной кости спустя 1 мес после приема первой дозы. Применение деносумаба значительно уменьшало риск возникновения новых вертебральных переломов на протяжении 3 лет применения. Уменьшение риска наблюдалось через 1 год и через 2 года после начала терапии. Деносумаб также снижал риск возникновения более чем одного остеопоротического перелома любой локализации.

Применение деносумаба при остеопорозе у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, также способствовало значительному увеличению минеральной плотности кости по сравнению с плацебо в течение 2 лет. Увеличение минеральной плотности кости наблюдалось в поясничном отделе позвоночника спустя 1 мес после приема первой дозы.

Показания к применению препарата «Пролиа™»:

- лечение постменопаузального остеопороза;
- лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы;
- у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормондепривационную терапию.

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 с 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 массы тела.

Важное 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 – 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. Продуманно 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.
- Вахрушев Я.М., Циренщикова Н.А., Михайлова О.Д., Григус Я.И. Новые данные о механизмах терапевтического действия ингибиторов секреции соляной кислоты при хроническом панкреатите // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 2 – С. 32–32.
- Власова И.С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. –№ 1. – С. 13–15.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 35–45.
- 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. и др.* Остеопороз. Генетическая предрасположенность, современная диагностика, профилактика // Методическое пособие / Под ред. Л.И. Беневоленской и С.А. Финогеновой. – СПб., 2003. – 32 с.
- Ивашкин В.Т.* Метаболическая организация функции желудка. – Л.: Наука, 1981. – 215 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. рентгенол. и радиол. – 1998. – № 6. – С. 34–36.
- Коваленко А.Н.* Остеопенический синдром как следствие нарушений биоэнергетических процессов при действии ионизирующей радиации // Введение в радиационную тиреологию / Под ред. А.Н.Коваленко, Д.Е. Афанасьева, А.А.Самойлова. – Киев, 2006. – С.427–437.
- Лапина Т.Л.* Безопасность ингибиторов протонной помпы // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 4. – С. 22–28.
- Марова Е.И.* Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 8–12.
- Марова Е.И.* Остеопороз в клинике эндокринных заболеваний. // Руководство по остеопорозу / Под ред. проф. Беневоленской Л.И. БИНОМ. М.: Лаборатория знаний, 2003. – 383 с.
- Меньшикова Л.В., Храпцова 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.
- 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. – № 4. – 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 // Клини. 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. Радиацион. Безопасн. – 2000. – № 45 (6). – С. 14–20.
- Новикова Э.З.* Рентгенологические изменения в скелете при заболеваниях системы крови. – М.: Медицина, 1982. – 256 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.
- Пассиашвили Л.М., Бобро Л.М., Маргулис М.В.* Нарушение кальциевого обмена как предиктор формирования и прогрессирования вторичного остеопороза у больных хроническим панкреатитом. Патогенетические аспекты взаимосвязи и взаимоотношения // Частная гастроэнтерология. – 2008. – № 3. – С. 41–48.
- Рахманов А.С., Бакулин А.В.* Костная денситометрия в диагностике остеопении // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С.28–30.
- Ригз 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., Миакальдик (синтетический кальцитонин лососья) в лечении и профилактике остеопороза //* Клини. 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.
- Чернышова И.В.* Нарушение минеральной плотности костной ткани и их медикаментозная коррекция у больных хроническим панкреатитом: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2010. – 20 с.
- Чернышова И.В.* Нарушение регуляции обмена костной ткани у больных хроническим панкреатитом // Гастроэнтерология-СПб. – 2009. – № 2–3. – С. 81–84.

- Чернышова И.В., Дроздов В.Н., Винокурова Л.В., и др.* Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных с хроническим панкреатитом // Экспер. и клин. Гастроэнтерол. – 2008. – № 7. – С. 29–32.
- Шотемор Ш.Ш., Третьяков А.Е., Кожевникова Т.Л.* Диагностика остеопороза // Клин. мед. – 1984. – № 3. – С. 144–148.
- Цварц Г.Я.* Фармакотерапия остеопороза. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 64 с.
- Amin S., Felson D.P.* Osteoporosis in men // Rheumatic disease clinics of North America. – 2001. – Vol. 27, N 1. – 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.
- Baek K.H., Jeon H.M., Lee S.S. et al.* Short-term changes in bone and mineral metabolism following gastrectomy in gastric cancer patients // Bone. 2008; – Vol. 42. – P. 61–67.
- Bakhireva L.N., Barrett-Connor E., Kritiz-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. — Vol. 4, N 50. – P. 764–774.
- Bisballe S., Buus S., Lund B., Hessov I.* Food intake and nutritional status after gastrectomy // Hum. Nutr. Clin. Nutr. – 1986. – Vol. 40. – P. 301–308.
- Blake G.M., Fogelman I.* Applications of bone densitometry for osteoporosis // Endocrinol. Metab. Clin North Am. – 1998. – Vol. 27, № 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.
- Brennan M.J., Duncan W.E., Wartofsky et al.* In vitro dissolution of calcium carbonate preparations // Calcif. Tissue Int. – 1991. – Vol. 49. – P. 308–312.
- Bronner F.* Recent developments in intestinal calcium absorption // Nutr. Rev. – 2009. – Vol. 67. – P. 109–112.
- Brown J.P., Joss R.G.* 2002 clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. – 2002. – N 167 (10 suppl). – S 1 – S 34.
- 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. 1503–1513.
- Czerwiec 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.
- 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.
- Dhonukshe-Rutten R.A.M.* Homocysteine and Vitamine B Status Relate to Bone Turnover Markers, Broadband Ultrasound Attenuation and Fractures in Healty Elderly People // J. Bone Miner. Res. – 2005. – Vol. 20. – P. 921–929.
- 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.
- Fleischer J., Stein E.M., Bessler M. et al.* The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 3735–3740.
- 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.
- 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.
- Goss S., Rafferty P., Prushko et al.* Exploration of intestinal calcium precipitation as a barrier to absorption at high calcium doses // Pharmacol. Res. – 2008. – Vol. 25. – P. 2760–2768.
- Goss S.L., Lemons K.A., Kerstetter J.E., Bogner R.H.* Determination of calcium salt solubility with changes in pH and P (CO₂), simulating varying gastrointestinal environments // J. Pharm. Pharmacol. – 2007. – Vol. 59. – P. 1485–1492.
- 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.
- Graziami G., Como G., Bandamenti S., et al.* Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects // Nephrol. Dial. Transplant. – 1995. – Vol. 10. – P. 1376–1380.
- Greendale G.A., Edelstein S., Barrett-Connor E.* Endogenous sex steroids and I 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. 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.

- Hanzlik R.P., Fowler S.C., Fisher D.H.* Relative bioavailability of calcium from calcium formate, calcium citrate, and calcium carbonate // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 313. – P. 1217–1222.
- Hart W., Duursma S.A., Raymakers J.A.* Calcium metabolism and secretion of gastric juice // *Neth. J. Med.* – 1973 – Vol. 16. – P. 29–37.
- Harvey J.A., Kenny P., Poindexter J., Park C.T.* Superior calcium absorption from calcium citrate than calcium carbonate using external forearm counting // *J. Am. Coll. Nutr.* – 1990. – Vol. 9. – P. 583–587.
- Hoenderop J.G., Nilius B., Bindels R.J.* Calcium absorption across epithelia // *Physiol. Rev.* – 2005. Vol. 85. – P. 373–422.
- Holland P., Harpes S., McVey J. et al.* In vivo expression of mRNA for Ca-binding protein SPARK (osteonection) revealed by in situ hybridization // *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.
- Insogna K.L.* The effect of proton-pump inhibiting drugs on mineral metabolism // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2–4.
- Ihamaki T., Sipponen P., Varis K. et al.* Characteristics of gastric mucosa which precede occurrence of gastric malignancy: results of long-term follow-up of three family samples // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 186. – P. 16–23.
- 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.
- Ivanovich P., Fellows H., Rich C.* The absorption of calcium carbonate // *Ann. Intern. Med.* – 1967. – Vol. 6. – P. 917–923.
- Kaufman, J. M., Vermeulen A.* The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26. – P. 833–876.
- Khan A., Hodsman A., Papaioannou A. et al.* Management of osteoporosis in men: an update and case example 2007.
- Khanel R.C., Nemere I.* Regulation of intestinal calcium transport // *Annu. Rev. Nutr.* – 2008. – P. 179–196.
- Kirkpantur A., Altun B., Arici M., Turgan C.* Proton pump inhibitor omeprazole use is associated with low bone mineral density in maintenance haemodialysis patients // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 63. – P. 261–268.
- Kloppel G.* Progression from acute to chronic pancreatitis. A pathologist's view // *Surg. Clin. North Am.* – 1999. – Vol. 79, N 4. – P. 801–814.
- Kroger H., Reeve J.* Diagnosis of osteoporosis in clinical practice // *Ann. Med.* – 1998. – Vol. 30, N 3. – P. 278–287.
- Laine L.* Proton pump inhibitors and bone fractures // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 21–26.
- Lau Y., Ahmed N.* Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors // *Pharmacotherapy.* – 2012. – Vol. 32. – P. 67–79.
- Liedman B., Boseaus I., Mellstrom D., Lundell L.* Osteoporosis after total gastrectomy. Results of a prospective, clinical study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32. – P. 1090–1095.
- Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C. et al.* Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 320–322.
- 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.
- Lommeau J.* SHBG and BM // *Bone.* – 2004. – Vol. 34. – P. 933–939.
- 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 Fuss skelett mit bildgebenden MR-Verfahren // *Biomed. Tech.* – 1998. – Bd. 43, N 7–8. – P. 202–209.
- Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D. et al.* 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.
- 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.
- Mc. Loughlin M.T., Mitchell R.M.* Sphincter off Oddi dysfunction and pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13 (47). – P. 6336–6343.
- 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.
- Miller D.D.* Calcium in the diet: food sources, recommended intakes, and nutritional bioavailability // *Adv. Food Nutr. Res.* – 1989. – Vol. 33. – P. 103–156.
- 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.
- NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy* // *JAMA.* – 2000 – Vol. 287. – P. 785–795.
- Nordin B.E.C., Need H.A., Morris H.A. et al.* 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.
- Paakkonen M., Alhava E.M., Karjalainen P. et al.* Long-term follow-up after Billroth I and II partial gastrectomy. Gastrointestinal tract function and changes in bone metabolism // *Acta Chir. Scand.* – 1984. – Vol. 150. – P. 485–488.
- Papapoulos S.E.* Ibandronate: a potente new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis // *IJCP.* – 2003. – Vol. 57. – P. 417–422.
- Perez A.V., Pigotto G., Carpentieri A.R. et al.* Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway // *Digestion.* – 2008. – Vol. 77. – P. 22–34.
- Praets J.P., Peretz A., Mets T., Rozenberg S.* Comparative study of the intestinal absorption of three salts of calcium in young and elderly women // *Endocrinol. Invest.* – 1998. – Vol 21. – P. 263–267.

- Prior J. Progesteron as bone trophic hormone // *Endocr. Rev.* – 1990. – Vol. 11(4). – P. 380–398.
- Recker O.P., Delmas P.D., Halse J. et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yerly on bone remodeling and bone structure // *J.Bone Miner.Res.* – 2008, Jan. – Vol. 23. – № 1. – P.6-16.
- Recker R.R., Weinstein R.S. Chesnut C.H. et al. Histomorphmetric 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.
- Rodan G., Reszka. A., Golub E., Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphophonate 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. Pham. 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., Briot K., Gossec L. et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole // *Calcif. Tissue Int.* – 2009. – Vol. 84. – P. 13–19.
- Roux C., Goldstein J., Zhou X. et al. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors // *Osteoporos Int.* – 2012. – Vol .23. – P. 277–284.
- Sechet A., Abighanem O., Said S. et al. Inhibition of gastric secretion by omeprazole and efficacy of calcium carbonate in the control of hyperphosphatemia in patients on maintenance hemodialysis // *Nephrologie.* – 1999. – Vol. 20. – P. 213–216.
- Sipponen P., Harkonen M., Alanko A., Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample // *Clin. Lab.* – 2002. – Vol. 48. – P. 505–515.
- Stevenson J.C. Jastification for the use or HRH in the long-term prevention of osteoposis // *Maturitas.* – 2005. – Vol. 51, N 2. – P.113–126.
- Straub D.A. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications // *Nutr Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 22. – P. 286–296.
- Targownik L.E., Lix L.M., Metge C.J. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures // *CMAJ.* – 2008. – Vol. 179, N 4. doi:10.1503/cmaj.071330.
- Targownik L.E., Lix L.M., Metge C.J. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures // *CMAJ.* – 2008. – Vol. 179. – P. 319–326.
- University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and Treatment, July 2005.
- Valle J., Kekki M., Sipponen P. et al. Longterm course and consequences of Helicobacter pylori gastritis. Results of a 32-year follow-up study // *Scand J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 546–550.
- Varis K., Isokoski M. Screening of type A gastritis // *Ann. Clin. Res.* – 1981. – Vol. 13. – P. 133–138.
- 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. Obste. 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.
- Wolff A.E., Jones A.N., Hansen K.E. Vitamin D and musculoskeletal health // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2008 – Vol. 4. – P. 580–588.
- Xue Y., Fleet J.C. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P. 1317–1327.
- Yang Y.X., Lewis J.D., Epstein S., Metz D.C. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // *JAMA.* – 2006 – Vol. 296. – P. 2947–2953.
- Yu E.W., Blackwell T., Ensrud K.E. et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults // *Calcif.Tissue Int.* – 2008. – Vol. 83. – P. 251–259.
- Zittel T.T., Zeeb B., Maier G.W. et al. High prevalence of bone disorders after gastrectomy // *Am. J. Surg.* – 1997. – Vol. 174. – P. 431–438.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ПРОГРАММАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Среди медицинских проблем, связанных с пострадавшими при ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний занимает центральное место. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о лидирующей роли патологии сердечно-сосудистой системы у ЛПА на ЧАЭС. 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 ЛПА (25 лет после Чернобыля ..., 2011).

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. Некоторые авторы пишут о повреждающем действии радиации на кровеносные сосуды, что приводит к развитию ГБ и ИБС. Сообщается о раннем развитии атеросклероза сонных артерий и большой частоте ГБ и ИБС среди ликвидаторов. Доминирующей сопутствующей патологией при заболеваниях ССС у ЛПА является дисциркуляторная энцефалопатия, что дает основание предполагать общие механизмы развития патологии сосудов, как головного мозга, так и сердца. Многолетние исследования, проводимые во ВЦЭРМ МЧС России, демонстрируют формирование у ликвидаторов последствий аварии специфических молекулярных механизмов, способных осуществлять выраженное воздействие на эндотелий сосудов, что может реализоваться в его дисфункции, активации и повреждении, 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.

На протяжении многих лет в рамках Федеральной целевой программы во ВЦЭРМ обследованию и лечению ликвидаторов с болезнями системы кровообращения уделяется самое пристальное внимание. Перечень диагностических исследований постоянно расширяется в соответствии с рекомендациями профессиональных сообществ и достижениями медицинской науки.

В программах обследования ликвидаторов с БСК существенное место занимают лабораторные исследования, результаты которых используются в диагностических целях, для мониторинга течения заболевания, определения эффективности лечения, а также для установления механизмов развития патологии сосудов у данной категории пациентов. Исследование более 60 лабораторных параметров дает возможность клиницисту всесторонне

оценить состояние метаболизма и кислородного режима, нарушение функции органов, провести диагностику метаболического синдрома и сопутствующей патологии, назначить патогенетически обоснованную терапию и проследить динамику исследованных показателей. Вместе с тем, большой объем диагностической информации затрудняет выбор наиболее значимых для пациента маркеров метаболических нарушений. В этой связи важной задачей клинической лабораторной диагностики становится обоснование использования наиболее значимых лабораторных показателей на основе анализа результатов обследования многочисленных групп ликвидаторов с БСК с учетом данных клинического обследования, сопутствующей патологии, применяемого лечения.

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, ГБ и ХНМК были исследованы параметры системы гемостаза, фибринолиза, липидного обмена, обмена гомоцистеина, процессов свободнорадикального окисления, реакций воспаления, состояния эндотелия.

Было обследовано более 350 ликвидаторов аварии на ЧАЭС с БСК в период с 2004 по 2014 г.

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 липопротеидов, триглицеридов, апобелков липопротеидов, окисленных форм липопротеидов, а также маркеров воспалительного процесса. Это связано с установленным самостоятельным значением этих параметров, как факторов риска развития атеросклероза. Риск атерогенности возрастает при низких уровнях липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии, увеличении содержания липопротеида (а)-ЛП(а). Особая роль в увеличении риска атеросклероза принадлежит окисленным липопротеидам-ЛП, которые образуются вследствие атаки свободными радикалами.

С целью выяснения роли нарушений липидного обмена у ЛПА в развитии сосудистых заболеваний нами были исследованы следующие параметры липидного обмена: общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицериды, коэффициент атерогенности, апобелок А и апобелок В. Все показатели были определены в сыворотке крови ЛПА с диагнозами ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) после 12-часового голодания на биохимическом анализаторе DxC 600 («Beckman-Coulter», США).

На протяжении всего периода обследования характер изменений показателей липидного обмена оставался постоянным, хотя возраст обследованных пациентов увеличивался. Так же, как и в более ранние годы, среди пациентов, обследованных в 2014 году, не было выявлено различий выраженности дислипидемий между пациентами с преимущественно сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями.

Дислипидемия постоянно выявляется примерно у 70% ЛПА. Содержание общего холестерина, холестерина ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, в среднем, у всех ликвидаторов оставалось в пределах нормы. Распределение значений при этом показало, что у 40,5% ЛПА 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% ЛПА. У половины пациентов коэффициент атерогенности был выше 3,6, у остальных – в пределах нормальных значений или повышен незначительно.

Заметными оказались изменения в содержании и соотношении апобелков липопротеидов. Результаты определения апобелков липопротеидов, проведенного в период 2004–2006 гг., показало, что если уровень апоА, белка ЛПВП, был у всех обследованных пациентов с БСК 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 ЛПА. Вследствие этого отношение апо А к апо В у большинства пациентов как с сердечно-сосудистыми, так и с цереброваскулярными заболеваниями было ниже 1,5.

В группе ликвидаторов, обследованных в 2014–2015 гг., было выявлено, в среднем более низкое содержание апо В – $1,08 \pm 0,04$ г/л против $1,52 \pm 0,06$ г/л в 2004 г. (референтный интервал 0,46–1,42 г/л) и апо А – $1,35 \pm 0,04$ г/л против $1,86 \pm 0,08$ г/л (референтный интервал 0,73–2,1 г/л). При этом соотношение апо А/апо В осталось прежним и составило, в среднем, $1,34 \pm 0,05$ (в 2004–2006 гг. – $1,32 \pm 0,09$), т.е. на протяжении всего периода наблюдения за этой категорией пациентов около 70 % всех обследованных имели отношение апо А/апо В меньше 1,5.

При анализе полученных результатов, вероятно, следует учитывать возраст обследованных ликвидаторов, но в большей степени то обстоятельство, что в результате реализации многолетних программ углубленного обследования все больше ликвидаторов имеют возможность получить лечение, основанное на стандартах оказания медицинской помощи и достижениях современной медицины.

65,0% ликвидаторов с БСК, проходивших обследование и лечение во ВЦЭРМ в последние годы получали терапию с использованием статинов, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, антикоагулянтов, антиагрегантов, блокаторов Са-каналов, а 35% – не принимали никаких препаратов. Закономерно именно в группе пациентов, принимающих статины изолированно или в сочетании с бета-блокаторами, определялись самые низкие значения общего холестерина, холестерина ЛПНП и КА. Наиболее выраженные атерогенные сдвиги наблюдались у пациентов без лекарственной терапии или при изолированном приеме ингибиторов АПФ и бета-блокаторов. При этом прием статинов оказывал выраженное влияние на отношение апо А/апо В – $1,63 \pm 0,13$ (Ме – 1,7) за счет возрастания содержания апо А – белка. При этом уровень холестерина ЛПВП не показывал зависимости от характера лекарственной терапии. В группах пациентов без лекарственной терапии или при изолированном приеме ингибиторов АПФ и бета-блокаторов медиана распределения значений отношения апо А/апо В равнялась 1,2, т.е. большинство пациентов этих групп имели соотношение апобелков ниже 1,5.

Таким образом, одним из наиболее часто встречающихся лабораторных признаков атерогенности у ликвидаторов с БСК является отношение апо А/апо В. Однако в ежедневной клинической практике именно этот показатель используется значительно реже других параметров, характеризующих атерогенные сдвиги. Частично это обусловлено высокой степенью корреляции уровня апобелков и их соотношения со всеми параметрами липидограммы независимо от характера лекарственной терапии. В связи с этим при оценке выраженности дислипидемий в группе ЛПА основным информативным показателем является коэффициент атерогенности (КА), а соотношение апоА/апоВ может использоваться для пациентов с минимальными изменениями показателей липидного обмена, имеющих высокий риск развития атеросклероза по данным клинического и инструментального обследования.

Результаты наших предыдущих исследований продемонстрировали зависимость атерогенных сдвигов от клинических признаков заболевания, т.е. чем глубже патологический процесс, тем были более выражены изменения показателей липидного обмена (Зыбина Н.Н. и др., 2011). В отличие от более ранних исследований, в группе пациентов с БСК 2014-2015 гг. не было выявлено существенных различий в липидном спектре в зависимости от тяжести заболевания. Возможно, это связано с увеличением возраста обследованных ликвидаторов.

Характерной чертой именно ликвидаторов являются существенные изменения в составе апобелков липопротеидов, увеличение апобелка В, составляющего структуру наиболее атерогенных липопротеидов, 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.

Диагностика нарушений плазменного и тромбоцитарного гемостаза при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях у ликвидаторов

Ведущее значение в формировании БСК принадлежит нарушениям гемостатических реакций. Тромбозы составляют основную причину осложнений при БСК. Они возникают в результате чрезмерной активации свертывающих механизмов, нарушения состояния и функционирования сосудистой стенки, замедления кровотока и формируют ишемические сосудистые события. 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.

В связи с этим, а также учитывая широкую распространенность БСК среди этой категории пациентов, является актуальной разработка вопросов лабораторной диагностики с определением оптимальных методов выявления гемостатических нарушений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде и контроля за проводимой терапией.

В группе ликвидаторов с БСК, обследованных в период 2004–2008 гг., не было выявлено изменений параметров плазменного гемостаза. Среди параметров противосвертывающей системы у ликвидаторов также не было отмечено достоверных изменений по сравнению с нормой. Однако 30 % ликвидаторов 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 больного 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.

В наших исследованиях последних лет было установлено, что у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения (БСК) имеет место высокая функциональная активность тромбоцитов, которая проявлялась достоверным увеличением количества активных тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности Р-селектин, а также значимым увеличением размеров агрегатов в тесте неиндуцированной агрегации тромбоцитов. Кроме того, было выявлено, что увеличение количества тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин выше 10%, у ликвидаторов с БСК наблюдалось чаще (47,1%) в сравнении с пациентами группы неликвидаторов (17,4%). Увеличение размеров агрегатов тромбоцитов выше 1,5 Ед. в тесте без использования индукторов агрегации у пациентов основной группы встречалось в 39,4% случаев, тогда как в группе сравнения превышение верхней границы референтного интервала не наблюдалось ни у одного обследованного.

У лиц, страдающих БСК, но не принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, в целом по группе наблюдалась меньшая функциональная активность тромбоцитов как в сравнении с группой здоровых лиц, так и в сравнении с ликвидаторами. Это проявилось достоверным снижением параметров АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (размеры агрегатов тромбоцитов, скорость агрегации тромбоцитов, процент вовлеченных в агрегацию тромбоцитов) и объяснялось более активной антиагрегантной терапией, проводимой в группе сравнения.

Сравнительный анализ показателей тромбоцитарной активности у пациентов с БСК с учетом степени риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) показал, что у ликвидаторов среднего и высокого сосудистых рисков имеет место высокая тромбоцитарная активность, которая проявилась достоверным увеличением тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, и увеличением размеров агрегатов тромбоцитов в отсутствие индукции в сравнении как с группой здоровых лиц, так и с группой сравнения.

Несомненная причина таких различий – более активное использование антигипертензивных (71,4% больных) и антиагрегантных (40% больных) средств, что подтверждалось и дальнейшими наблюдениями за пациентами в ходе лечения и коррекции патогенетической терапии.

Анализ влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на показатели функциональной активности тромбоцитов показал, что высокая функциональная активность характерна для ликвидаторов с артериальной гипертензией и пациентов старше 55 лет. Сопоставление групп с другими факторами риска сосудистых заболеваний (ожирение, дислипидемия, курение, нарушение углеводного обмена) и со стенозом брахиоцефальных артерий внутри основной группы статистически значимых различий не выявило.

В то же время, проведение корреляционного анализа клинико-лабораторных показателей обнаружило прочные и достоверные связи между количеством тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, и толщиной комплекса интимамедиа ($r=0,49$, $p=0,03$), между содержанием холестерина и размерами агрегатов тромбоцитов при использовании высоких концентраций индуктора АДФ ($r=0,61$, $p=0,003$), между коэффициентом атерогенности и размерами агрегатов тромбоцитов при использовании низких концентраций индуктора АДФ ($r=0,40$, $p=0,04$) и отрицательную корреляционную связь между ХС ЛПВП и скоростью агрегации тромбоцитов при использовании низких концентраций индуктора АДФ ($r=0,57$, $p=0,009$).

В ходе динамического наблюдения за ликвидаторами с БСК, которым проводилась коррекция патогенетической терапии, было отмечено существенное улучшение показателей тромбоцитарной активности у пациентов со средним и высоким сосудистым риском, что проявлялось снижением количества тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин на своей поверхности, и снижением параметров индуцированной агрегации тромбоцитов.

По результатам сравнительного анализа плазменных и эндотелиальных маркёров активации было выявлено, что у ликвидаторов с БСК имели место дисфункция эндотелия и активация плазменного гемостаза. Следует отметить, что результаты скрининговых коагулологических тестов в исследуемых группах находились в пределах референтного интервала и достоверно не различались. Известна неспособность этих исследований выявлять повышенную активность коагуляции и тромбинемии.

Из проанализированных параметров наибольшие изменения касались концентрации фибриногена и антигена тканевого активатора плазминогена. Мы не отметили существенных изменений в уровне D-димера, несмотря на то, что во многих исследованиях показаны его нарастание при сердечно-сосудистых заболеваниях и прогностическое значение не только в отношении сосудистых событий, но и смерти.

Гиперфибриногенемия в основной группе наблюдалась достоверно чаще в сравнении с неликвидаторами – 42,3% и 15,3%, соответственно, а повышение концентрации тканевого активатора плазминогена (t-РА) в плазме крови выше 8,0 нг/мл у ликвидаторов отмечено в 48,3% случаев, тогда как в группе сравнения превышения верхней границы референтного интервала не наблюдалось. Наиболее ярко дисфункция эндотелия проявлялась у ликвидаторов с нарушением углеводного обмена, что соответствует патогенетическим механизмам сосудистых нарушений при сахарном диабете. Смещение соотношения концентраций t-РА и ингибитора активатора плазминогена (РАI) в плазме крови было направлено в сторону увеличения процесса ингибирования фибринолиза.

Дисфункция эндотелия, проявившаяся достоверным увеличением концентрации t-РА в плазме крови, была характерна для ликвидаторов с высокой и средней степенью ССО. У ликвидаторов высокого сосудистого риска достоверно чаще наблюдалось повышение концентрации t-РА в плазме крови в сравнении с ликвидаторами среднего сосудистого риска (80 и 42,8%, соответственно). Эти изменения нивелировались в ходе коррекции терапии.

Сопоставление групп с различными сосудистыми рисками показало, что для ликвидаторов с наибольшим сосудистым риском было характерно достоверное увеличение концентрации фибриногена и фибринопептида А (FPA) в плазме крови в сравнении со здоровыми донорами. Превышение концентрации FPA в плазме крови более 12,0 нг/мл у ликвидаторов этой группы наблюдалось достоверно чаще (35,7%) в сравнении с ликвидаторами среднего (13,3%) и высокого сосудистых рисков (10,0%).

Несмотря на отсутствие существенной разницы в содержании фактора Виллебранда, который рассматривается как один из ведущих биохимических маркёров дисфункции эндотелия, в сравниваемых группах корреляционный анализ выявил статистически достоверную положительную связь между фактором Виллебранда и толщиной комплекса интимамедиа ($r=0,48$, $p=0,03$). Кроме того, была выявлена положительная достоверная корреляционная связь между антигеном РАІ и индексом массы тела.

Эти данные подтверждают взаимосвязь морфологических и функционально-лабораторных показателей состояния сосудистой стенки и делают последние важным свидетельством дисфункции эндотелия. Других существенных отличий маркёров активации свертывания и дисфункции эндотелия в ходе коррекции патогенетической терапии отмечено не было.

На основании проведенных исследований охарактеризованы особенности системы гемостаза у пациентов с БСК, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, определены наиболее информативные лабораторные методы оценки сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза, которые вошли в программу обследования данной группы пациентов (рис. 3.1.). Эти параметры могут быть использованы как при первичной и однократной оценке, так и в ходе динамического наблюдения и оценке эффективности терапии.

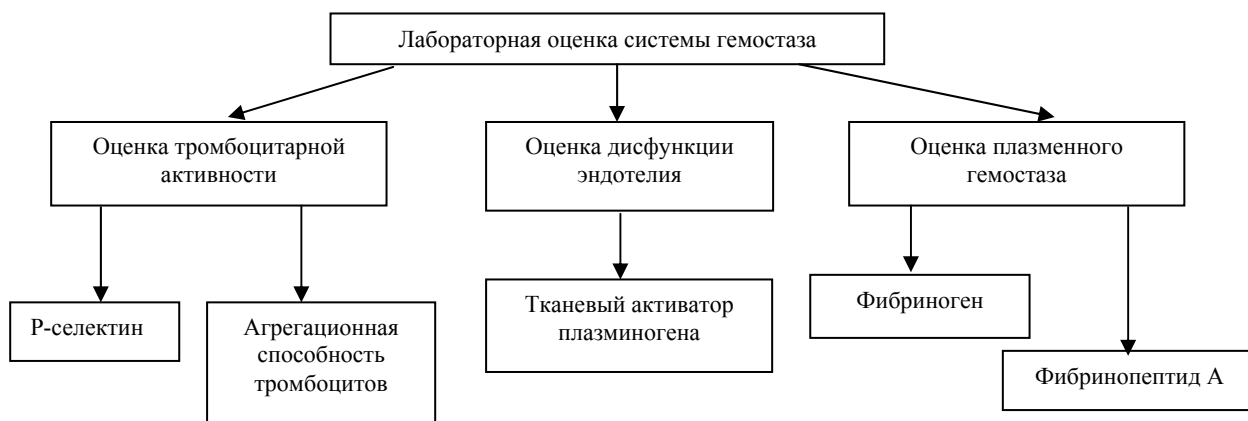


Рис. 3.1. Программа лабораторного обследования и оценки системы гемостаза пациентов с БСК, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

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 (Зыбина Н.Н. и др., 2011), 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 апобелков 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: развитие дисфункции эндотелия; повышение уровня циркулирующих молекул адгезии; влияние на процесс тромбообразования; усиление синтеза холестерина в клетках печени; усиление перекисного окисления липидов (Хубутя М.Ш., Шевченко О.П., 2004).

У обследованных нами ликвидаторов (140 человек) с сердечно-сосудистой (ГБ и ИБС) и цереброваскулярной патологией (ХНМК) концентрация ГЦ в плазме крови составляла $(15,0 \pm 0,6)$ мкмоль/л, медиана (Me) – 14,2 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 В₆). 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 важное 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 экспрессию. 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.

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.

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, $P < 0,05$.

Фактор Виллебранда является наиболее известным маркером повреждения сосудов. Он относится к числу молекул, секретлируемых 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, у 23,5 % ликвидаторов с сосудистой патологией была повышена активность фактора Виллебранда. 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 обратно пропорциональная зависимость была выявлена между уровнем ЛПВП, апобелка В, общего холестерина, продуктов ПОЛ и коэффициента атерогенности с уровнем депрессии, нарушением мышления, функциональной активности мозга, т.е. усугубление атерогенных сдвигов и активация процессов СРО приводят к развитию депрессивных состояний, ухудшению когнитивных функций, памяти.

Эти данные подтверждают участие изученных механизмов в развитии сосудистой патологии и позволяют разрабатывать патогенетические способы профилактики и медикаментозной коррекции сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Маркеры метаболического синдрома у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС

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 по сравнению с пациентами без метаболических нарушений (Flegal К.М., 2012; Martin В. J., 2013). Этот факт нашел отражение в рекомендациях ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, где метаболический синдром внесен в систему стратификации сердечно-сосудистого риска наряду с сахарным диабетом (Диагностика и лечение..., 2009). Роль метаболического синдрома в патогенезе цереброваскулярных заболеваний обсуждается гораздо реже. Однако в силу общности механизмов развития патологии сосудов очевидной является необходимость исследования маркеров метаболического синдрома и при патологии сосудов головного мозга.

Полученные во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова данные свидетельствуют о высокой (75%) распространенности метаболического синдрома среди ликвидаторов с БСК. Более половины (55,6%) ликвидаторов с метаболическим синдромом имеют клинически выраженное ожирение. Практически у всех этих пациентов встречается артериальная гипертензия (95%) (Хирманов В.Н. и др., 2011).

Высокая распространенность метаболического синдрома в группе ликвидаторов только отчасти может быть обусловлена немолодым возрастом этих пациентов, который, в среднем, составил 66 лет, хотя у большинства обследованных имелись типичные факторы риска, среди которых – гиподинамия, неправильное питание и курение. Эти факторы, наряду с генетической предрасположенностью, а также комплексом специфических факторов воздействия радиационной аварии способствовали развитию метаболического синдрома.

Результаты обследования ликвидаторов с метаболическим синдромом и преимущественно с сердечно-сосудистой патологией были представлены в монографии «25-лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции» (2011). В последние годы нами был проведен анализ лабораторных маркеров метаболического синдрома в группе 74 ликвидаторов с ХНМК.

Аналогично пациентам с кардиальной патологией, ликвидаторы с ХНМК с метаболическим синдромом имели индекс массы тела (ИМТ), в среднем, $(30,3 \pm 0,6)$ кг/м² (Ме – 30,5 [28,4; 32,0]), что было существенно выше, чем у пациентов без метаболического синдрома – $(25,3 \pm 0,6)$ кг/м² (Ме – 24,7 [24,0; 26,5]). При этом 53,2% ликвидаторов этой группы имели ожирение I степени (ИМТ = 30–34,9 кг/м²), ожирения II и III степени не было выявлено. Средний показатель окружности талии у ликвидаторов с ХНМК при наличии метаболического синдрома составил $(105,4 \pm 1,8)$ см, а у пациентов с сердечно-сосудистой патологией – $(106,5 \pm 10,4)$ см.

Изменения липидного спектра также были идентичны тем, которые были выявлены у ликвидаторов с сердечно-сосудистой патологией при метаболическом синдроме. Для метаболического синдрома у пациентов с ХНМК были характерны более глубокие атерогенные сдвиги показателей липидного обмена относительно группы сравнения (пациенты с ХНМК без метаболического синдрома). Наиболее ярко эти различия проявлялись в уровне триглицеридов и холестерина ЛПВП, так как именно эти показатели чаще использовались в качестве критерия метаболического синдрома. Соответственно были выявлены существенные различия в значениях интегральных показателей атерогенных сдвигов – коэффициента атерогенности и соотношения apoA и apoB (табл. 3.1).

Таблица 3.1
Коэффициент атерогенности и соотношение apoA/apoB у ликвидаторов с ХНМК, Ме [25%; 75%]

Показатели	Ликвидаторы с ХНМК	
	без метаболического синдрома	с метаболическим синдромом
Коэффициент атерогенности	3,2 [2,7; 4,0]	4,4 [4,0; 5,4]*
apoA/apoB	1,6 [1,23; 2,03]	1,2 [1,01; 1,36]*

Из представленных данных видно, в группе ликвидаторов с метаболическим синдромом 50,0% пациентов имели коэффициент атерогенности больше 3,1, а 37,9% – соотношение apoA/apoB меньше 1,5. При этом отдельные параметры липидного спектра могут находиться в пределах референтного интервала, что свидетельствует в пользу большей информативности именно интегральных показателей, характеризующих атерогенные сдвиги метаболизма липидов.

Важным фактором риска развития атеросклероза, наряду с дислипидемией, является уровень С-реактивного белка (СРБ), как индикатора воспаления в стенке сосудов. Содержание СРБвч в сыворотке крови ликвидаторов с метаболическим синдромом при ХНМК

свидетельствует о более высоком риске атеросклероза сосудов относительно группы сравнения (Ме – 2,0 мг/л [1,3; 3,5] и Ме – 0,7 мг/л [0,4; 2,8] соответственно), при этом у пациентов с кардиальной патологией уровень СРБвч был существенно выше – (4,02±0,3) мг/л.

Нарушения углеводного обмена у ликвидаторов с метаболическим синдромом при сердечно-сосудистой патологии отмечались в 81,1% случаев. Из них на долю сахарного диабета 2-го типа выпало – 43,3%, на долю нарушений толерантности к глюкозе – 36,7% ликвидаторов, а нарушенная гликемия натощак была выявлена у 20% ликвидаторов (Хирманов В.Н. и др., 2011). У ликвидаторов с метаболическим синдромом при ХНМК только у 12,3% был сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе выявлялось у 32,2%, а гипергликемия натощак – у 10,5% пациентов, а в группе без метаболического синдрома не было пациентов с сахарным диабетом и только у 19,3% было определено нарушение толерантности к глюкозе.

В группе ликвидаторов с ХНМК не было выявлено пациентов с гиперинсулинемией. Однако в группе с метаболическим синдромом чаще определялись более высокие уровни инсулина, чем в группе сравнения (Ме – 9,8 мМЕ/л [5,5; 11,2] и Ме – 5,5 мМЕ/л [3,9; 7,8]).

У ликвидаторов с метаболическим синдромом в группе с сердечно-сосудистой патологией показатели базальной инсулинемии колебались в значительных пределах, и среднее значение базальной инсулинемии составило (9,9±0,5) мМЕ/л.

Более показательным для диагностики инсулинорезистентности, лежащей в основе патогенеза метаболического синдрома, является определение индекса НОМА, при расчете которого учитывается как концентрация глюкозы, так и инсулина. Медиана распределения значений индекса НОМА у пациентов с метаболическим синдромом при ХНМК равнялась 2,52 [1,39; 3,06], а в группе без метаболического синдрома – 1,63 [0,85; 1,89], т.е. 96% пациентов имели значение этого индекса больше 1,0, что соответствует инсулинорезистентности. Важно отметить, что среди пациентов без метаболического синдрома в 65,0% случаев также можно было диагностировать инсулинорезистентность.

Гиперлептинемия выявлялась у пациентов с ХНМК гораздо чаще, чем у ликвидаторов с кардиальной патологией, у которых при метаболическом синдроме концентрация лептина в плазме крови, в среднем, составила (12,7±1,4) нг/мл, а при его отсутствии – (2,8±0,3) нг/мл, что соответствует нормальным значениям (2,0-5,6 нг/мл).

Метаболический синдром у пациентов с ХНМК сопровождался гиперлептинемией со средним уровнем лептина (16,2±2,1) нг/мл (Ме – 12,0 нг/мл, [8,8; 21,5]), а в группе без метаболического синдрома – (9,0±1,3) нг/мл (Ме – 6,5 [3,8; 11,7], т.е. и в этой группе более чем 50% пациентов имели уровень лептина выше верхнего предела референтного интервала (2,0–5,6 нг/мл). Таким образом, гиперлептинемия у ликвидаторов с ХНМК встречалась почти в 75% случаев, что указывает на частое наличие лептинорезистентности у этой категории больных. Концентрация адипонектина в плазме крови у ликвидаторов с метаболическим синдромом при ХНМК, в среднем, составила (10,5±0,6) нг/мл (Ме – 9,8 [7,9; 12,2]), что соответствует нормальным показателям у большинства пациентов (8–30 нг/мл). Гипоадипонектинемия встречалась в 25% случаев.

Для пациентов с ХНМК характерным было увеличение уровня ингибитора плазминогена 1-го типа (РАI-1) более чем у 75 % обследованных ликвидаторов. Даже у пациентов без метаболического синдрома медиана распределения значений РАI-1 равнялась 44,5 нг/мл [30,6; 60,4], а при наличии метаболического синдрома была еще выше – 65,6 нг/мл [45,3; 95,6] (референтный интервал: 7,0 – 43 нг/мл).

Жировые клетки секретируют PAI-1, который первично подавляет активность плазминогена, а значит влияет на реологические свойства крови. Для оценки протромбогенных изменений особенно важна связь PAI-I с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью. Уровень PAI-1 в плазме крови повышен при ожирении и прямо коррелирует с выраженностью метаболического синдрома, являясь предиктором СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний. PAI-1 может не только способствовать развитию тромбогенной готовности при МС, но и вызывать снижение чувствительности к инсулину в жировой ткани. В связи с этим и учитывая большую частоту выявления повышенной концентрации PAI-1 у ликвидаторов с ХНМК можно рекомендовать включение этого параметра в алгоритмы диагностики БСК этой категории пациентов, особенно при метаболическом синдроме.

Среди часто встречающихся маркеров метаболического синдрома рассматривается и гиперурикемия, которая выявлялась в группе ликвидаторов в 30,1% случаев и была более выражена именно у пациентов с метаболическим синдромом при кардиальной патологии – $(409 \pm 5,6)$ мкмоль/л, в то время как при отсутствии этого синдрома концентрация мочевой кислоты в плазме крови была значительно меньше: в среднем (347 ± 74) мкмоль/л [(при ХНМК: $(383 \pm 15,5)$, $(314,9 \pm 9,6)$ мкмоль/л соответственно)].

В качестве новых маркеров метаболического синдрома выступают фруктоза и незатерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). Ранее нами было показано, что у обследованных ликвидаторов с метаболическим синдромом концентрация фруктозы в плазме крови натощак в среднем составила $(0,8 \pm 0,98)$ ммоль/л [(доверительный интервал (ДИ): $(0,46 \pm 1,14)$ ммоль/л, что значительно превышает нормальные показатели: натощак у здоровых людей концентрация фруктозы в плазме составляет менее 1 мг/дл или 0,03 ммоль/л)]. У ликвидаторов с метаболическим синдромом концентрация НЭЖК в плазме крови в среднем составляла $(0,55 \pm 0,26)$ ммоль/л. Повышение концентрации НЭЖК в плазме натощак (свыше 0,9 ммоль/л) наблюдалось у 16,9% ликвидаторов (Хирманов В.Н. и др., 2011).

В патогенезе метаболического синдрома важное место может занимать нарушение продукции мелатонина, о чем свидетельствуют публикации последних лет. Наиболее изученной является диагностическая значимость мелатонина и его производных при инсомнии, которая довольно часто присутствует в качестве клинического признака БСК, особенно ХНМК. Препараты мелатонина широко применяют в клинической практике. В связи с этим в программу обследования ликвидаторов с БСК в последние годы было включено определение экскреции основного метаболита мелатонина – 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT). Так как на синтез мелатонина существенное влияние оказывает прием бета-блокаторов, при анализе экскреции 6-COMT нами были использованы данные пациентов, не принимающих эти препараты.

Был выявлен достоверно более низкий уровень экскреции ночного 6-COMT у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии (ДЭ II) – 8,8 мкг [4,1; 17,3] (при ДЭ I – 15,1 мкг [9,5; 25,3], $p < 0,05$), что сочеталось с более высоким уровнем СРБвч, выраженной микроальбуминурией и нарушением толерантности к глюкозе. В группе пациентов с БСК уровень экскреции 6-COMT меньше 8,0 мкг был ассоциирован с более старшим возрастом, большей выраженностью патологического процесса и признаков метаболического синдрома. Значимым было не только снижение пикового значения синтеза мелатонина, но и выраженный сдвиг этого пика с ночного на вечернее время. При этом, доля экскреции вечернего 6-COMT была, в среднем, в 2 раза больше, чем в группе с ночной экскрецией 6-COMT больше 8,0 мкг

($28,9 \pm 8,3\%$ против $11,9 \pm 2,7\%$, $p < 0,05$), а соотношение ночной и дневной экскреции 6-СОМТ было более чем в 2 раза ниже. Характерным для обследованных пациентов был также высокий уровень дневной экскреции 6-СОМТ более чем в 30% случаев.

Была выявлена достоверная связь между синтезом ночного мелатонина и характеристиками сна у ликвидаторов с ХНМК. Увеличение экскреции 6-СОМТ в вечернее время за счет снижения ночной экскреции было выявлено у пациентов с метаболическим синдромом (табл. 3.2.). Для пациентов с метаболическим синдромом при ХНМК было характерно существенное увеличение доли экскреции метаболита мелатонина в вечернее время, уменьшение доли ночной экскреции и снижение соотношения ночного и дневного 6-СОМТ, что сочеталось с нарушениями структуры сна у этих пациентов.

Таблица 3.2

Показатели экскреции 6-сульфатоксимелатонина у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, Ме [25%, 75%]

Показатель	Ликвидаторы с ХНМК	
	Без метаболического синдрома	С метаболическим синдромом
6-СОМТ, мкг, ночь	16,1 [7,4; 25,7]	12,9 [3,9; 19,7]*
6-СОМТ, мкг, день	7,8 [5,5; 23,2]	7,6 [2,9; 24,2]
6-СОМТ, мкг, вечер	1,04 [0,4; 1,87]	2,6 [1,06; 5,76]*
6-СОМТ, ночь/сутки, %	62,4 [47,1; 74,3]	36,1 [21,0; 54,1]*
6-СОМТ, вечер/сутки, %	3,4 [2,5; 4,0]	14,3 [7,1; 21,8]*
6-СОМТ, ночь/день, %	1,8 [1,1; 3,2]	0,8 [0,36; 2,0]*

Данные об экскреции 6-СОМТ могут стать основанием для определения дополнительных показаний к назначению мелатонина при лечении инсомнии у пациентов с ХНМК и в схемах лечения БСК, особенно при наличии метаболического синдрома. В оценке метаболизма мелатонина в клинической практике, кроме уровня ночной экскреции его метаболитов, важным может оказаться уровень дневной и вечерней экскреции и соотношение этих параметров.

Отбор диагностически значимых лабораторных показателей (основных и дополнительных) для оценки эффективности проводимой патогенетической терапии явился одним из главных результатов проведенного исследования.

У ликвидаторов с МС и БСК, наряду со стандартным обследованием, целесообразно дополнительно определять маркеры активации тромбоцитарного и плазменного гемостаза, показатели, характеризующие инсулино- и лептинорезистентность, экскрецию метаболитов мелатонина.

Таким образом, поиск и внедрение в клиническую практику дополнительных диагностических тестов будет способствовать своевременному выявлению МС у ЛПА. Понимание истинных причин МС и патогенетических механизмов развития инсулинорезистентности позволит разработать более эффективные способы профилактики и коррекции этого обменного нарушения, что в итоге может способствовать снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у данной категории пациентов.

Представляется очевидным, что диагностика, лечение и профилактика сосудистой патологии у ликвидаторов 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 демонстрируют 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 маркёрах, 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- α 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 маркёров 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 адекватных методов лабораторной диагностики, позволяющих определять для каждого конкретного пациента необходимый патогенетически обоснованный план лечебных и профилактических мероприятий, а также получать объективную информацию об эффективности проводимой терапии.

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, позволяющие 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 включение 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 тетабета-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.3.2, 3.3, 3.4).

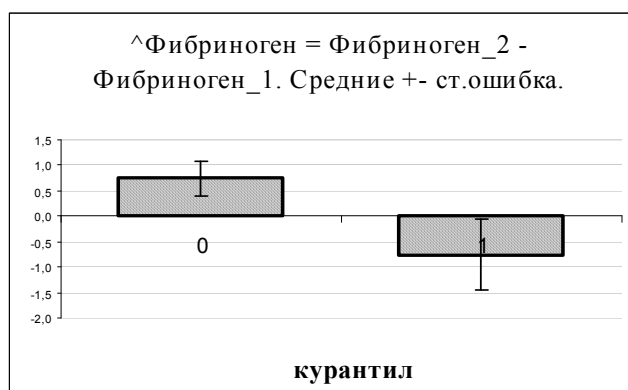


Рис. 3.2. Динамика уровня фибриногена в зависимости от терапии.

0 – повышение уровня фибриногена при отсутствии курантила в схеме лечения (терапия стимулотоном в сочетании с триовитом или милдронатом); 1 – снижение уровня фибриногена при наличии курантила в схеме лечения (курантил в сочетании с триовитом или милдронатом).

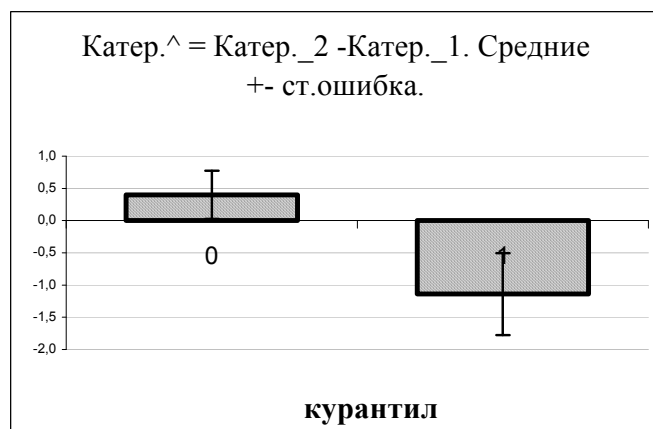


Рис. 3.3. Динамика коэффициента атерогенности в зависимости от терапии.

0 – повышение коэффициента атерогенности при отсутствии курантила в схеме лечения (терапия стимулотоном в сочетании с триовитом или милдронатом); 1 – снижение коэффициента атерогенности при наличии курантила в схеме лечения (курантил в сочетании с триовитом или милдронатом).

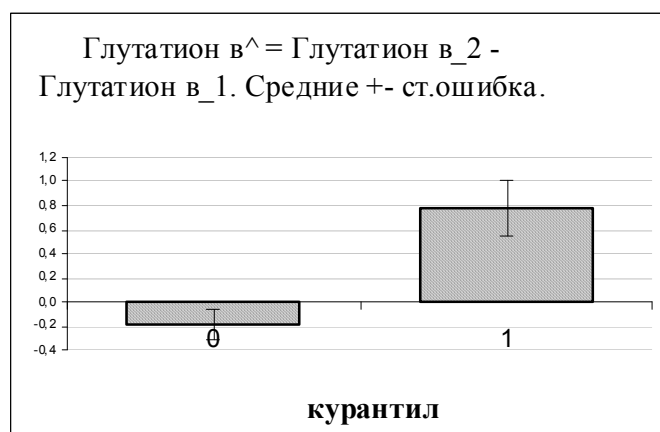


Рис. 3.4. Динамика уровня восстановленного глутатиона в зависимости от терапии.

0 – снижение уровня восстановленного глутатиона при отсутствии квантила в схеме лечения (терапия стимулотом в сочетании с триовитом или милдронатом); 1 – повышение уровня восстановленного глутатиона при наличии квантила в схеме лечения (квантил в сочетании с триовитом или милдронатом).

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 были связаны именно с действием стимулотона. В первую очередь это касалось улучшения памяти и снижения депрессии. В то же время улучшение параметров когнитивных потенциалов P300, некоторых параметров 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 статуса. В то же время, обращала на себя внимание значимая активация перекисного окисления липидов, которая была отмечена в 100% случаев при назначении стимулотона (рис. 3.5). 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.

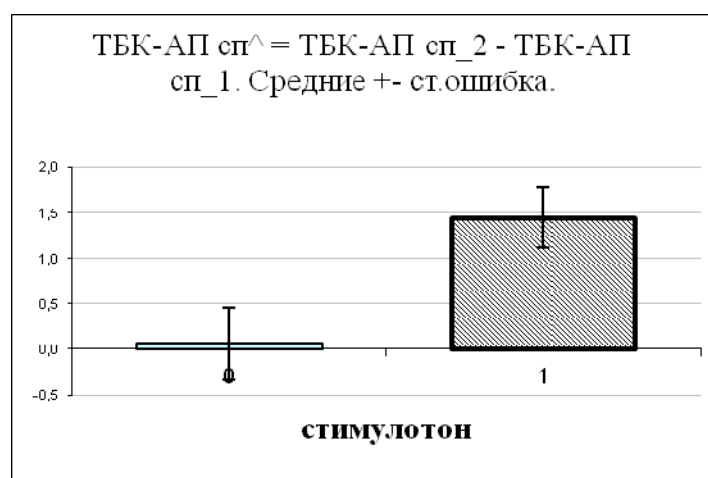


Рис. 3.5. Сравнительная оценка динамики перекисного окисления липидов в зависимости от терапии.

0 – отсутствие стимулотона в схеме лечения (квантил в сочетании с триовитом или милдронатом); 1 – наличие стимулотона в схеме лечения (стимулотон в сочетании с триовитом или милдронатом).

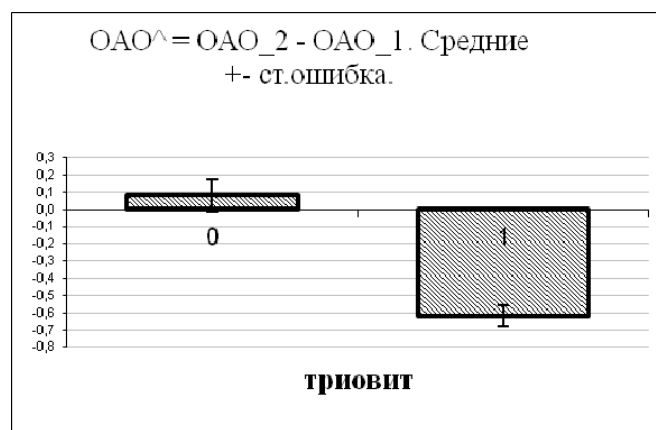


Рис. 3.6. Изменения уровня общей антиоксидантной активности плазмы в зависимости от терапии. 0 – повышение уровня антиоксидантной активности плазмы при отсутствии триовита в схеме лечения (стимулотон+милдронат и курантил+милдронат); 1 – снижение уровня антиоксидантной активности плазмы при наличии триовита 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 не контролируемого побочного эффекта в виде выраженного снижения уровня общей антиоксидантной активности плазмы, которое было отмечено у всех пациентов, принимавших триовит (рис. 3.6), и повышения уровня апоВ (рис. 3.7), 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.

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.

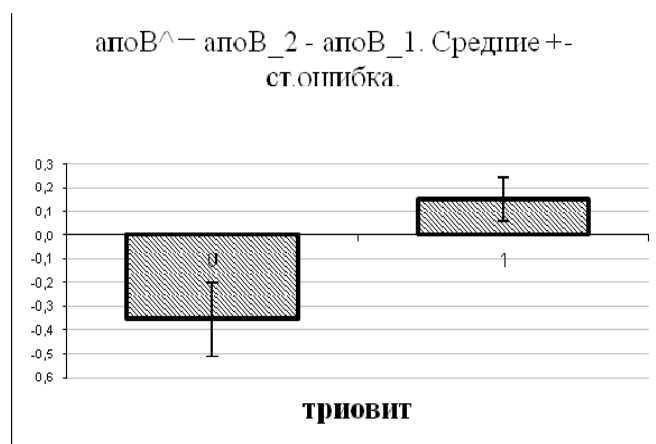


Рис. 3.7. Изменения уровня апоВ в зависимости от терапии. 0 – снижение уровня апоВ при отсутствии триовита в схеме лечения (стимулотон+милдронат и курантил+милдронат); 1 – повышение уровня апоВ при наличии триовита в схеме лечения (триовит+стимулотон и триовит+курантил).

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

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

Груздева О.В., Барбараиш О.Л., Акбашева О.Е. и др. Определение лептина и метаболических маркеров инсулинорезистентности у больных с инфарктом миокарда. – 2013. – № 2. – С. 12 – 16.

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.

Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). ВНОК, комитет экспертов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6, Приложение 2. – 29 с.

Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Дрыгина Л.Б., Давыдова Н.И. Алгоритмы лабораторной диагностики при сосудистой патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции / Под ред. проф. С.С. Алексанина. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 442 – 460.

Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // Клин. лаб. диагностика. – 2013. – № 3. – С. 7 – 10.

Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. – М.: Реафарм, 2004. – 271с.

Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Решетняк М.В., Фролова М.Ю. Метаболический сердечно-сосудистый синдром и атеросклероз // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции / Под ред. проф. С.С. Алексанина. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 55 – 79.

Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Зотова Л.И. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 2. – С. 59 – 64.

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.

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.

Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2007. – Vol. 10, N 2. – P. 142–148.

Diez 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.

Flegal K.M. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010 // Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. // JAMA. – 2012. – Vol. 307. – P. 491–497.

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.

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.

Lê 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.

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. – S46–S47.

Martin B. J. The relationship between anthropometric indexes of adiposity and vascular function in the FATE cohort / Martin B. J., Verma S., Charbonneau F., Title L.M., Lonn E.M. and Anderson T.J. // Obesity (SilverSpring). – 2013. – Vol. 21. – P. 266–273.

Petersen K.F., Shulman G.I. Etiology of insulin resistance // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119, N 5 (Suppl. 1). – S 10– S 16.

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. – R493–R500.

3.2. НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРЕНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Как известно, лучевые воздействия, особенно в отдаленные сроки после облучения, приводят к повышению риска малигнизации. В этой связи профилактика онкологических заболеваний и сегодня остается ключевым направлением при обследовании пострадавших в результате аварии на ЧАЭС.

Онкопревенция включает непосредственный скрининг условно здоровых чернобыльских ликвидаторов и выявление групп риска по онкологическим заболеваниям, а также профилактику рецидивов среди излечившихся лиц на ранних стадиях. По этой причине неинвазивные лабораторные исследования у ЛПА (ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС) представляются актуальными и своевременными.

В последние два десятилетия большинство достижений в области клинической медицины связаны с инновационными возможностями лаборатории по определению специфических белков – маркеров соматической и онкологической патологии. Подобный диагностический подход способствует эффективному выявлению болезни.

Сегодня в структуре онкозаболеваний среди россиян рак желудка (РЖ) продолжает занимать 2-е место у мужчин и 3-е – у женщин, что опережает не только европейские, но и афроамериканские страны (Мерабишвили В.М., 2007). Более чем в 80% случаев рак желудка первично диагностируется уже на стадии тяжелой опухолевой прогрессии и удерживает РЖ в группе низкокурабельных заболеваний (Симонов Н.Н. и др., 2001).

Согласно современным представлениям, опухоль в желудке исключительно редко возникает на фоне неизменной СОЖ. Гораздо чаще развитию РЖ предшествуют определенные патологические изменения. Триггерную роль в развитии этих изменений играет *Helicobacter pylori*.

Учитывая высокую распространенность злокачественных новообразований, важное значение приобретает проблема ранней диагностики предраковых состояний: атрофий, метаплазий, дисплазий с использованием современных клиничко-лабораторных методов.

Взаимосвязь между атрофическими изменениями и пренеопластическими изменениями СОЖ основана на том факте, что *H.pylori* (НР) приводит к воспалительно-дистрофическим изменениям в слизистой оболочке желудка с нарушением процессов клеточного обновления с формированием очаговой или диффузной атрофии, метаплазии и дисплазии (Correa P., 1988, 1992).

Доказано, что риск развития РЖ повышается параллельно степени тяжести атрофического гастрита. Риск развития РЖ у лиц с атрофическим гастритом тела желудка в 3–5 раз выше по сравнению с остальной популяцией (Sirponen P., 2002). Эпидемиологические исследования показали, что из общего количества случаев злокачественных опухолей желудка около 99% представлено первичным РЖ, менее 1% составляют метастазы с вовлечением желудка при опухолях другой локализации и неэпителиальные опухоли желудка (Данилова И.А. и др., 2008). Сопоставительная оценка удельного веса РЖ, пола и возраста пациентов вскрыла большую распространенность заболевания у мужчин 55–59 лет в сравнении с женщинами того же возраста (Данилова И.А. и др., 2008). Все это свидетельствует об актуальности поиска простых неинвазивных методов клиничко-лабораторного анализа, которые могли бы быть включены в программы скрининга среди групп риска по данной патологии.

В настоящее время исследование гастробиоптатов морфологическим методом является единственным способом диагностики атрофических и пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка. Однако, учитывая неравномерность и очаговость распространения данных изменений в желудке, гистологическим методом зачастую бывает очень сложно оценить характер патологии СОЖ. В силу инвазивного характера исследования, необходимости высокого профессионализма морфолога, гистологический анализ гастробиоптата не может быть скрининговым методом диагностики и профилактики РЖ. Другую проблему составляют сложности в установлении гистологического диагноза в связи с отсутствием единого подхода к верификации опухоли желудка (Hermanek P. et al., 1994). Поэтому основная задача врача заключается в проявлении настороженности относительно тех желудочно-кишечных заболеваний, которые влекут за собой осложнения или предрасполагают возможность возникновения злокачественной опухоли.

Новый неинвазивный подход к диагностике базируется на определении в сыворотке или плазме крови четырех биомаркеров: пепсиногена I (ПГ I), пепсиногена II (ПГ II), гастрин-17 (Г-17) и антител к НР (анти-НР), количественное определение которых дает информацию о функциональном состоянии различных участков СОЖ (Sipponen P. et al., 2002).

Определение пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин-17 проводится сэндвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Х. Ваананен и соавт. (2003) провели мультицентровое исследование по использованию данного метода для диагностики заболеваний желудка.

При обследовании 404 пациентов с диспепсией авторами показаны сопоставимые данные верификации атрофического гастрита как при проведении гастроскопии с гистологическим исследованием биоптатов, так и при серологическом исследовании крови с помощью неинвазивного теста ELISA. При этом положительное прогностическое значение для ELISA было равно 64%, для гистологического исследования – 54–75%, отрицательное прогностическое значение – 93% и 90–96%, соответственно. Также были получены идентичные результаты по определению здоровой СОЖ.

Гастрины и пепсиногены

В настоящее время *гастрины* – хорошо изученная группа соединений, имеющих одинаковую пентапептидную структуру, стимулирующих выработку соляной кислоты.

Синтез гастрин стимулируется как белками, поступающими с пищей, так и растяжением желудка. В результате чего образуются α -амидированные биоактивные гастрины, имеющие одинаковые участки на С-конце полипептидной последовательности. Основная часть (90%) амидированных гастринов представлена амидом 17-членного пептида – малым гастрином (Г-17); 5% – большим гастрином Г-34 (34 остатка); остальные 5% – смесью большого-большого гастрин (71 и 52 остатка), мини-гастрин (14 остатков) и короткого гепта- и гексапептидного аминного фрагмента. Амидированные гастрины в основном вырабатываются антральными G-клетками и обладают большой активностью в отношении высвобождения гистамина. В экстрактах слизистой оболочки антрального отдела желудка преобладают более короткие формы гастринов, а в сыворотке – более длинные. В слизистой оболочке антрального отдела желудка 90% представлено амидированным гастрином-17, тогда как гастрин-34 в основном представлен в тонкой кишке. Синтез и высвобождение амидированных гастринов в кровеносное русло происходит максимально через 20 мин после белковой нагрузки, в этот момент Г-17

стимулирует секрецию соляной кислоты. Высокая кислотность ($\text{pH} < 2,5$) угнетает дальнейшую секрецию Г-17 по механизму отрицательной обратной связи.

В процессе биосинтеза гастринов образуется около 5–10% неамидированных гормонов, аминокислотная последовательность этих соединений заканчивается глицином. Неамидированные формы гастринов не обладают биологической активностью и поступают преимущественно в кровь. Местом синтеза неамидированных гастринов могут быть ТG-клетки дистального отдела тонкой кишки, клетки толстой кишки, ЕС-клетки фетальной и неонатальной поджелудочной железы, клетки гипофиза, мозжечковые нейроны и нейроны блуждающего нерва, яичники в постменопаузальный период, сперматогенные клетки. Из клеток или тканей, которые в норме экспрессируют ген гастрина, образуются опухоли. При гастриноме или синдроме Золлингера–Эллисона развивается гипергастринемия, обусловленная гиперпродукцией гастрина G-клетками опухоли. Гастринома может локализоваться в области поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки (ДПК) или других органов и тканей.

Биоактивные продукты имеют разное время выведения из организма, что отражается на их гормональной значимости. Чем больше молекула, тем больше время ее выведения из организма. Гастрин-17 оказывают выраженное влияние на кислотную продукцию в теле желудка, причем активность гормона антрального отдела желудка Г-17 – наивысшая из всех известных гастринов. Кроме того, гастрин регулирует регенерацию слизистой оболочки желудка, стимулируют пролиферацию ECL-клеток, моторику желудка, секрецию холецистокинина, секрецию поджелудочной железы, стимулируют злокачественную трансформацию.

При стрессорном воздействии G-клетки увеличивают секрецию гастрина с измененной молекулярной структурой: преимущественно синтезируются неамидированные гастрин; меньше образуется сульфатированных форм амидированных гастринов.

Гастрин-17 синтезируется преимущественно антральными G-клетками – это доминирующая и сильнодействующая форма гастрина в здоровой СОЖ, поэтому было предложено использовать данный показатель в качестве биологического маркера атрофии антрального отдела желудка. При атрофии слизистой оболочки антрального отдела секреция Г-17 снижается.

Пепсиногены I и II являются предшественником пепсина. ПГ I синтезируется главными клетками слизистой оболочки тела желудка. Уровень пепсиногена I достоверно коррелирует с количеством главных клеток в слизистой оболочке тела желудка. В случае тяжелого атрофического гастрита происходит потеря главных клеток, что приводит к снижению ПГ I. Клетки, секретирующие ПГ II, представлены практически в каждой железе желудка и бруннеровых железах двенадцатиперстной кишки. Сывороточный уровень пепсиногена II отражает состояние СОЖ. Таким образом, ПГ I секретируется исключительно в области тела и дна, а ПГ II – во всех отделах желудка. Поэтому определение уровней ПГ I и ПГ II, а также их соотношение может дать важную информацию о гистологическом и функциональном состоянии слизистой оболочки желудка.

Продукция Г-17 регулируется с помощью отрицательной обратной связи между рН в просвете желудка и уровнем пепсиногенов. Наличие высокого уровня Г-17 при низком уровне ПГ I подтверждает диагноз атрофического гастрита с поражением тела желудка. С другой стороны – высокая концентрация Г-17 может свидетельствовать о гипо- и ахлоргидрии. Напротив, низкий уровень сывороточного Г-17 отмечается у пациентов с атрофическим гастритом в антральном отделе желудка, чаще всего такие пациенты инфицированы *H.pylori*. Низкие концентрации Г-17 и ПГ I могут подтверждать распространенное поражение стенки

желудка. При аномально низком уровне сывороточного Г-17 повышается риск развития рака и язвенной болезни (ЯБ) желудка.

Определение уровня гастрин-17 в сыворотке или плазме крови может использоваться при верификации диагноза гипергастринемий опухолевой или неопухолевой природы. При последних уровень Г-17 не увеличивается в отличие от форм гастрин с высокой молекулярной массой. Определение Г-17 также может быть использовано для наблюдения за пациентами, подвергшимся хирургическому лечению. После успешной антрумэктомии секреция Г-17 в общий кровоток практически равна нулю.

Наблюдается четкая положительная зависимость между уровнями сывороточного ПГ I и выработкой соляной кислоты. Большинство заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта являются кислотозависимой патологией, и адекватное лечение состоит в назначении препаратов, ингибирующих желудочную секрецию. Таким образом, определение ПГ I дает информацию об эффективности лечения этих заболеваний. Большое количество исследований показали значительное повышение уровня ПГ I у пациентов с неатрофическим НР-ассоциированным гастритом. Тем не менее, для объективной оценки уровня ПГ I важно исключить факторы, способные влиять на его секрецию, например ингибиторы протонной помпы. Согласно некоторым сообщениям, уровень ПГ I повышен у курящих и потребляющих алкоголь, особенно у людей, не инфицированных НР.

Таким образом, сывороточные уровни пепсиногенов (I и II) и гастрин-17 количественно отражают состояние всей слизистой оболочки желудка, ее функциональную активность и тяжесть атрофических изменений.

Ниже представлена общая картина изменения маркеров воспаления и функциональных изменений СОЖ у обследованных нами ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с кислотозависимыми заболеваниями (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Маркеры функционального состояниях СОЖ у ликвидаторов с кислотозависимыми заболеваниями (n=94)

	Обозначение	ПГ I, мкг/л	ПГ II, мкг/л	ПГ I/II	Г-17, пмоль/л	Анти-НР, отн. Ед.
Атрофический гастрит тела желудка (n=7) (7,4%)	C	13,4±1,8*	12,0±0,9	0,99±0,8*	25,3±1,3	90,9±0,0
Атрофический гастрит антрального отдела желудка (n=1) (1,1%)	A	86,3±0,0	2,8±0,0	30,8±0,0	0,8±0,0**	121,5±0,0
Атрофический гастрит тела желудка и антрального отдела (n=7) (7,4%)	AC	26,4±2,0*	16,0±1,6	1,5±0,7*	4,4±0,9	109,2±0,0
Неатрофический гастрит (n=67) (71,3%)	S	137,7±2,8***	24,9±1,5	5,4±1,1	4,9±1,4	122,6±0,0
Норма (n=12) (12,7%)	N	83,1±1,5	12,5±1,1	7,8±1,2	1,4±0,8	22,3±0,0

* Различия с подгруппами A, S, N достоверны (p<0,05).

** Различия с подгруппами C, AC, S достоверны (p<0,05).

*** Различия с подгруппами C, A, AC, N достоверны (p<0,05).

Анализ концентрации маркеров в крови у обследованных пациентов позволил с высокой степенью вероятности предсказать различные состояния СОЖ: 1) норма (N); 2) атрофический гастрит антрального отдела (A); 3) атрофический гастрит тела желудка и антрального отдела (AC); 4) атрофический гастрит тела желудка (C); 5) неатрофический гастрит (S).

Было показано, что у ликвидаторов с кислотозависимыми заболеваниями преобладали либо локальные атрофические изменения слизистой оболочки тела желудка, либо мультифокальные (тело и антрум). Атрофический гастрит антрального отдела желудка выявлен только у 1 обследованного.

Концентрация антител IgG к CagA антигену НР (относительные единицы – отн. ед.) при хеликобактерном гастрите достоверно отличалась от группы не инфицированных НР пациентов ($p < 0,05$).

Среди обследованных нами пациентов уровень Г-17 изменялся от 0,1 до 70,8 пмоль/л и составлял, в среднем, $(10,2 \pm 1,4)$ пмоль/л. Показана положительная корреляция между уровнем антител к НР и концентрацией Г-17 в сыворотке крови ($r = +0,60$).

У обследованных нами ликвидаторов уровень ПГ I колебался от 1,9 до 269,8 мкг/л [(в среднем – $(101,4 \pm 5,8)$ мкг/л)]. Значения ПГ I более 120 мкг/л были установлены у 28 (29,8%) мужчин.

Концентрации ПГ II, в среднем, составляла $(24,7 \pm 1,6)$ мкг/л, у 84 (89,4%) обследованных уровень ПГ II был выше 10 мкг/л, что свидетельствовало о наличии воспаления СОЖ.

Известно, что уровень ПГ I зависит от количества главных клеток тела желудка и является основным маркером атрофии тела желудка. Рядом авторов убедительно доказано, что с увеличением тяжести атрофического гастрита в теле желудка снижаются концентрации не только пепсиногена I, но и пепсиногена II, а также их соотношение. На основании расчета ROC-характеристик (receiver operating characteristic) чувствительность–специфичность, проведенных Т. Tiusanen (2006), было показано, что соотношение ПГ I/II является вторым маркером выбора атрофии тела желудка (www.gastropanel.net). Снижение концентрации ПГ I менее 30 мкг/л и соотношения ПГ I/II менее 3,0 свидетельствуют о выраженной атрофии тела желудка. В нашем исследовании уровень ПГ I менее 30 мкг/л установлен у 9 (9,5%) обследованных ликвидаторов, снижение соотношения ПГ I/II менее 3,0 – у 24 человек (25,5%).

Третьим маркером при атрофическом гастрите тела желудка можно считать Г-17. Гастрин играет ключевую роль в регуляции кислотопродукции. Как было отмечено выше, уровень гастрин-17 по механизму отрицательной обратной связи зависит от кислотности. Поскольку при атрофическом гастрите тела желудка теряются обкладочные клетки, то, чем ниже уровень соляной кислоты, тем выше концентрация Г-17, у 29,5% – уровень Г-17 был выше 10 пмоль/л.

Преимущественной патологией обследованных пациентов являлся хронический хеликобактерный гастрит различной степени активности, который диагностирован по титру анти-НР в 81,9% (77 человек) случаев, у остальных 17 пациентов (18,1%) был хронический нехеликобактерный гастрит.

Как следует из данных табл. 3.3, у ликвидаторов с неатрофическим НР-ассоциированным гастритом наблюдается достоверное повышение уровня ПГ I, что согласуется с результатами большого количества исследований (Решетникова О.В. и др., 2007; Sipponen P. et al., 2002; Genta R. et al., 2006).

Одновременно с оценкой функциональной активности СОЖ с помощью неинвазивного теста ELISA, всем пациентам выполнялась эзофагогастродуоденофиброскопия с одновременной биопсией СОЖ. Биопсийный материал СОЖ был использован для проведения гистологических исследований. В табл. 3.4 представлены результаты распределения выявленных нами дисрегенераторных изменений СОЖ у пациентов.

Дисрегенераторные изменения (нарушения клеточного обновления) эпителия слизистой оболочки желудка, проявляющиеся различными типами кишечной метаплазии и атрофии слизистой оболочки, были диагностированы у 45 пациентов (что составляло 47,9% от всех биопсий желудка); из них у 2 пациентов – язвенная болезнь (ЯБ), в 1 случае – рак желудка (перстневидно-клеточный).

Таблица 3.4

Распределение дисрегенераторных изменений СОЖ и их различных сочетаний среди обследованных ликвидаторов (n=94)

Число пациентов (%)	Атрофия (тело и/или антрум)	Тонко-кишечная метаплазия	Толсто-кишечная метаплазия	Рак желудка	Язвенная болезнь желудка
9 (9,5)	+				
7 (7,4)	+	+			
1 (1,1)	+		+		
1 (1,1)	+	+	+		
2 (2,1)		+	+		
4 (4,3)			+		
18 (19,1)		+			
1 (1,1)		+		+	
2 (2,1)					+
49 (52,1)	Нет дисрегенераторных изменений СОЖ				

Следует отметить, что только у одного из всех пациентов с морфологически подтвержденными нарушениями клеточного обновления СОЖ (n=49) не определялись анти-НР. У этого пациента была выявлена кишечная метаплазия СОЖ, отмечены аномально низкий уровень Г-17 и высокие значения ПГ II, что являлось признаком гастрита нехеликобактерной природы. Для пациентов с ЯБ желудка характерным было превышение концентрации ПГ I более 260 мкг/л, а концентрация ПГ I более 120 мкг/л, по мнению ряда авторов, в 3 раза повышает риск ЯБ (Решетникова О.В. и др., 2007).

У пациента с впервые выявленным раком желудка концентрация ПГ I в сыворотке крови в 5 раз была ниже границы допустимой нормы и составляла 4,4 мкг/л.

Сравнение результатов использования неинвазивного ELISA-теста и гистологического исследования биоптатов СОЖ представлено в табл.3.5.

Таблица 3.5

Результатов использования неинвазивного ELISA-теста и гистологического исследования биоптатов СОЖ

«Biohit GastroPanel»	Гистологическое исследование биоптатов СОЖ			
	Атрофия	Дисрегенераторные изменения СОЖ	NA	Итого
Атрофия	5	8	2	15
NA	13	17	49	79
Всего:	18	25	51	94

NA – неатрофический (поверхностный) гастрит или нормальная СОЖ.

Нами показано, что совпадение результатов анализов по выявлению атрофии СОЖ у обследованных пациентов наблюдалось у 5 человек, неатрофический (поверхностный) гастрит или нормальная СОЖ – у 49 человек. Атрофические изменения СОЖ, по данным неинвазивного анализа, выявляются в 16% случаев (n=15), а по результатам гистологического исследования – у 18 человек (19%).

В настоящее время не имеется данных об определении показателей неинвазивного ELISA-теста при различных метаплазиях СОЖ.

Нами было показано (табл.3.6), что у ликвидаторов с гистологически подтвержденными пренеопластическими изменениями СОЖ (тонко- и/или толстокишечная метаплазия)

достоверно увеличена концентрация ПГ II по отношению к группе пациентов с неатрофическим гастритом и/или неизменной СОЖ.

Таблица 3.6

Изменение параметров неинвазивного ELISA-теста при дисрегенераторных изменениях СОЖ у пациентов (n=94)

Подгруппы	ПГ I, мкг/л	ПГ II, мкг/л	ПГ I/II	Г-17, пмоль/л	Анти-НР
1) Тонко- и/или толстокишечная метаплазия (n=25) (26,6%)	98,4±2,5	30,5±0,9*		10,4±2,7	+/-
2) Неатрофический гастрит или нормальная СОЖ (n=49) (52,1%)	110,4±3,9	18,7±1,2	6,6±1,1	3,15±0,9	+/-

* Различия с подгруппами 1 и 2 достоверны (p<0,05).

Можно заключить, что неинвазивная диагностика с определением биохимических маркеров – гастрин, пепсиногенов и антител к НР является безопасным способом наблюдения за возможными изменениями в СОЖ, поэтому этот метод целесообразно проводить до назначения эндоскопического исследования. Подобный подход позволит оптимизировать эндоскопическое исследование и забирать биопсийный материал с критических участков СОЖ, первоначально выявленных с помощью лабораторных методов.

Биохимические маркеры функциональной активности СОЖ и продукция онкопротеинов при НР-инфекции

В зависимости от инфицированности хеликобактером и выраженности атрофии СОЖ оценивали концентрацию гастрин-17 (Г-17), пепсиногена I (ПГ I) и пепсиногена II (ПГ II).

У пациентов с хроническим гастритом (ХГ) НР-положительных обнаружены значимые изменения ПГ I (p<0,01), ПГ II (p<0,001) и Г-17 (p<0,01) по сравнению с НР-отрицательными лицами (рис. 3.8–3.10).

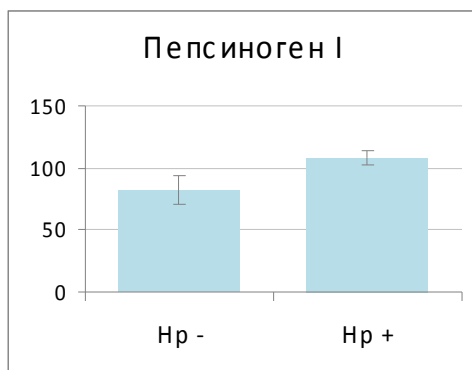


Рис. 3.8. Уровень ПГ I в сыворотке в зависимости от статуса НР CagA.

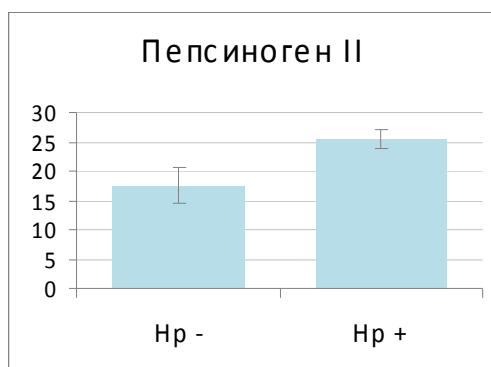


Рис. 3.9. Уровень ПГ II в сыворотке в зависимости от статуса НР CagA.

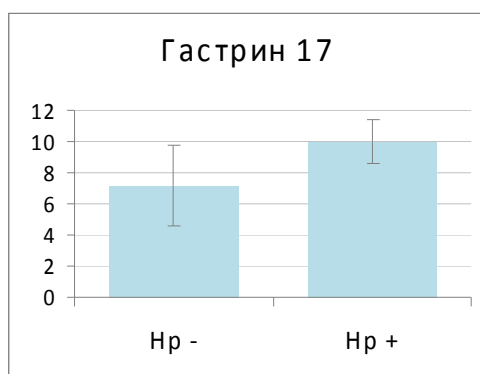


Рис. 3.10. Уровень Г-17 в сыворотке в зависимости от статуса HP CagA.

Значения концентраций ПГ I, ПГ II, Г-17 были достоверно выше у инфицированных HP CagA.

У HP-положительных пациентов были выявлены значимые ранговые корреляции Спирмена и γ ПГ I, ПГ II, Г-17 и онкопротеина Ki-67 с уровнем IgG (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Ранговые корреляции Спирмена и γ с уровнем IgG у HP-положительных пациентов

Показатель	Спирмена	γ
ПГ I	0,230	0,152
ПГ II	0,229	0,166
Г-17	0,221	0,149
Ki-67	0,282	0,305

У HP-отрицательных пациентов ранговые корреляции Спирмена и γ были незначимыми.

При гистологическом исследовании гастробиоптатов показано, что воспалительно-дистрофические изменения СОЖ у ликвидаторов преимущественно локализируются в антральном отделе. Тело желудка поражается реже и в меньшей степени. Воспаление и атрофия не затрагивают зону главных и обкладочных клеток, синтезирующих пепсиноген и соляную кислоту. Выявленное нами усиление образования пепсиногенов может быть опосредовано усилением секреции гастрина при хеликобактерной инфекции. Под воздействием высоких концентраций гастрина усиливается секреция соляной кислоты париетальными клетками, что приводит к повышению концентрации ПГ II, выделяемого мукоидными клетками, а стимуляция главных клеток – к повышенному выделению ПГ I.

Влияние HP на внутрижелудочное pH двойное. С одной стороны, секретируемая им уреазы ощелачивает содержимое желудка, с другой – хроническое воспаление в антруме (основное место колонизации HP) через гастрин-опосредованный механизм стимулирует выработку HCl париетальными клетками. По мере прогрессирования атрофии париетальных клеток внутрижелудочная pH закономерно повышается.

Имеются веские доказательства того, что HP непосредственно участвует в управлении сигнальными путями желудочного эпителия и служит триггером процесса гиперпролиферации. Это приводит к нарушению физиологии эпителиоцитов желудка с появлением признаков злокачественной трансформации: активация рецепторов факторов роста; подавление апоптоза; неограниченный репликационный потенциал; усиление ангиогенеза; клеточная диссоциация и тканевая инвазия. Так у HP-положительных пациентов достоверно повышена продукция онкопротеина Ki-67 – маркера пролиферативной активности (табл. 3.8).

Продукция онкопротеина Ki 67 в зависимости от НР-статуса

Ki-67, %	НР-положительные	НР-отрицательные	p
Покровный эпителий	17,65±3,87 (n=66)	5,00±3,66 (n=24)	0,028
Желудочные ямки	78,3±3,05 (n=56)	68,9±3,57 (n=22)	0,003
Донные отделы желез	5,36±1,94 (n=56)	0,46±0,31 (n=22)	0,022

Показано достоверное повышение частоты выявления онкопротеина HER-2/neu у НР-положительных пациентов, который, по мнению некоторых авторов, принимает участие в передаче митогенного сигнала (рис. 3.11).

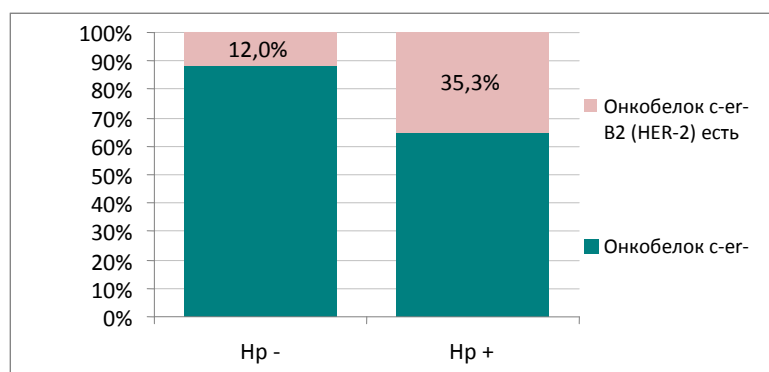


Рис. 3.11. Частота выявления HER-2/neu в зависимости от статуса НР.

Значимых отличий между группами НР-положительных и НР-отрицательных пациентов по p21 и маркеру апоптоза Bcl-2 не установлено.

Динамика биохимических маркеров функциональной активности СОЖ и изменение гистологических показателей на фоне эрадикационной терапии НР

В последнее время получила развитие гипотеза (Мироджов Г.К. и др., 2008), согласно которой НР непосредственно или через цитокины приводит к нарушению соотношения G-клеток, продуцирующих гастрин, и D-клеток, продуцирующих соматостатин, играющих важную роль в регуляции функционирования париетальных клеток. Гипергастринемия, обусловленная НР-инфекцией, вызывает нарастание массы париетальных клеток и повышение кислотной продукции, а также влияет на секрецию пепсиногенов. Успешное проведение антимикробного лечения нормализует эти показатели.

Данная гипотеза явилась предпосылкой применения неинвазивного ELISA-теста для оценки эффективности эрадикационной терапии НР у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с диагнозом хронический гастрит.

Для выявления НР в гастробиоптатах использовали иммуноцитохимический метод, гистологический метод (окраска гематоксилином и эозином) и ПЦР («АмплиСенс Helicobacter pylori», Россия). Содержание антител IgG к НР в сыворотке крови выше 42 EIU расценивалось как положительный результат и свидетельствовало об инфицированности организма.

70 ликвидаторам с хроническим НР-ассоциированным гастритом проводилась эрадикационная терапия по стандартной схеме I линии, включающая применение омепразола

(20 мг 2 раза в сутки), кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллина (500 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней.

6 пациентов без НР-инфекции получали монотерапию омепразолом (20 мг 2 раза в сутки).

Всего обследованы 76 ликвидаторов в динамике лечения – при поступлении в стационар, через 2 и 12 мес после окончания терапии.

Через 2 мес после окончания лечения все пациенты были разделены на 4 группы. В первую группу (НР0, n=6) вошли НР-отрицательные пациенты с хроническим гастритом. Во вторую (Э+, n=31) – пациенты, у которых произошла эрадикация НР. У пациентов третьей группы (Э+/-, n=19) инфекция выявлялась только ПЦР-методом. Четвертую группу (Э-, n=20) составили пациенты, у которых не произошла эрадикация НР (инфекция выявлялась всеми методами, включенными в исследование).

Как следует из данных, представленных в табл. 3.9, до лечения в группах пациентов с хеликобактерным гастритом уровень IgG к НР достоверно отличался от значений в группе НР-отрицательных пациентов ($p < 0,05$).

Таблица 3.9

Динамика изменения уровня IgG *H.pylori* (отн.ед.) в сыворотке крови у пациентов с неязвенной диспепсией до и после лечения, медианы значений

Группы	До лечения	Через 2 мес после лечения	Через 12 мес после лечения
НР0	32,5 ^a	43,8 ⁿ	52,6 ^m
Э+	84,7 ^{a1}	66,4 ⁿ¹	49,1 ^{m1}
Э+/-	78,4 ^{a2}	68,1 ⁿ²	31,9 ^{m2}
Э-	115,2 ^{a3}	132,8 ⁿ³	89,7 ^{m3}

Примечание: различия между a3 и a достоверны ($p < 0,05$);
 различия между n3 и n, n1, n2 достоверны ($p < 0,05$);
 различия между m3 и m, m1, m2 достоверны ($p < 0,05$).

Через 2 мес после лечения в группах (Э+, Э+/-) произошло достоверное снижение уровня антител на 21,6 и 13%, а через 12 мес – на 42 и 59% соответственно. Известно, что после успешного лечения инфекции уровень антител к НР снижается до минимального в течение 1 года (Кишкун А.А., 2000). Нами показано, что через 1 год у пациентов (НР0, Э+, Э+/-) уровень IgG был близок к референтному значению 42 ЕІU и не превышал 60 ЕІU. В группе (Э-) уровень антител к *H.pylori* незначительно изменялся в течение всего периода наблюдения, но, в целом, оставался достоверно высоким по отношению к НР-отрицательным пациентам. При эффективном лечении НР-инфекции иммунологический порог IgG не превысил 60 ЕІU, и это значение можно принять в качестве порогового при оценке эффективности лечения.

На рис. 3.12 показана динамика изменения концентрации ПГ I в зависимости от результатов лечения НР-инфекции.

До лечения уровень ПГ I в группе НР0 составлял (66,0±17,5) мкг/л и был достоверно ниже, чем у НР-положительных пациентов (Э+, Э+/-, Э-) – (107,1±12,9) мкг/л ($p < 0,05$).

Установлено, что через 2 мес лечения повышение концентрации ПГ I сохранилось только в группе НР0, где проводилась монотерапия ингибитором протонной помпы (ИПП). В группах пациентов с положительными результатами лечения (Э+, Э+/-) и при неэффективной терапии (Э-) к этому моменту отмечалось снижение концентрации ПГ I в среднем на 20–30% по отношению к базовым значениям.

Через 12 мес в группах НР-отрицательных пациентов и с успешной терапией (Э+ и Э+/-) значения ПГ I стали соответствовать базовому уровню и не превышали верхний референтный

предел 120 мкг/л. У пациентов с персистирующей инфекцией (Э-) через 12 мес концентрация ПГ I значительно повышалась по сравнению с предыдущим периодом наблюдения и составляла (175,8±18,3) мкг/л, превышая верхнюю границу референтного диапазона 30 – 120 мкг/л.

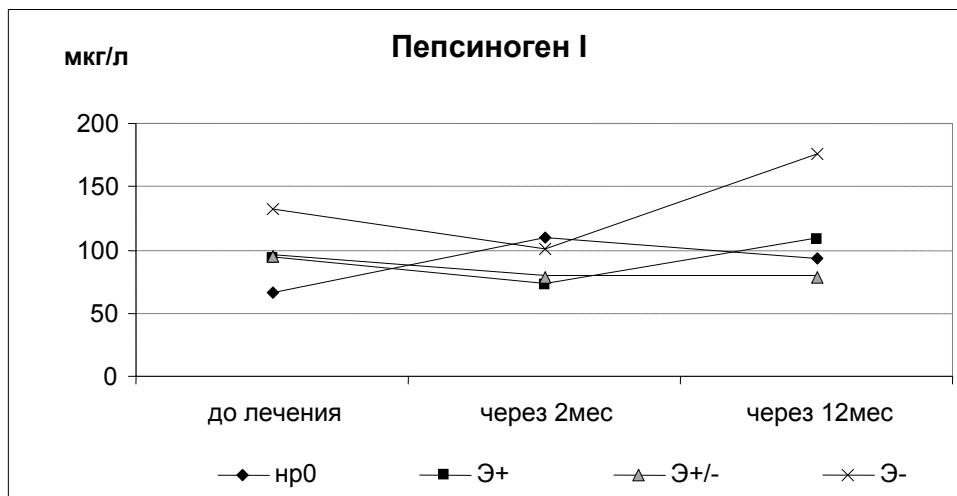


Рис.3.12. Уровень пепсиногена I в сыворотке крови у пациентов с хроническим гастритом до и после лечения.

Таким образом, нами показано, что определение концентрации ПГ I в отдаленный период (через 1 год наблюдения) является одним из критериев эффективности лечения. При успешном лечении значения ПГ I не превышают пороговый уровень 150 мкг/л, а при персистирующей инфекции остаются достоверно выше этой границы.

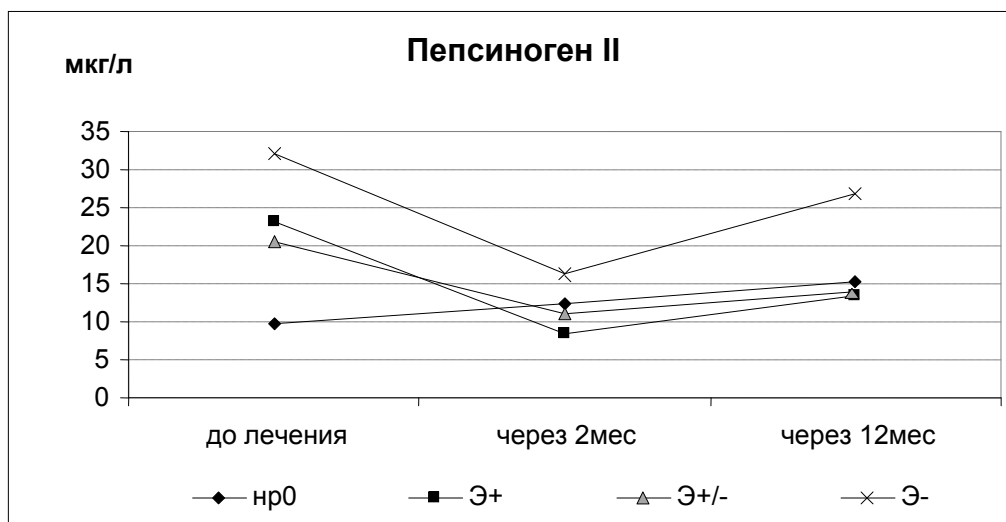


Рис. 3.13. Уровень пепсиногена II в сыворотке крови у пациентов с неязвенной диспепсией до и после лечения.

До лечения концентрация ПГ II также была достоверно ниже у НР-отрицательных пациентов (НР0), чем у НР-положительных ($p < 0,05$) (рис.3.13). На фоне лечения ИПП у НР-отрицательных пациентов отмечалось незначимое повышение концентрации ПГ II в течение всего периода наблюдения ($p > 0,05$).

В группах НР-положительных пациентов (Э+, Э+/-, Э-) концентрация ПГ II до лечения более чем в 2 раза превышала референтные значения 3–10 мкг/л, а через 2 мес лечения уровень ПГ II уменьшался в 1,5–2 раза.

Концентрация ПГП в группах (Э+, Э+/-) через 12 мес оставалась на уровне нормы и составляла (13,3±3,52) и (13,9±8,12) мкг/л, соответственно что может свидетельствовать о регрессии воспалительного процесса, а в группе (Э-) – увеличивалась до (26,8±0,56) мкг/л, значительно превышая верхнюю границу референтного интервала 10 мкг/л.

Через 1 год наблюдения при эффективной эрадикации уровень ПГП не превышал порогового значения 15 мкг/л. Это значение может быть рекомендовано в качестве критерия оценки лечения в отдаленные сроки.

Данные изменения уровня гастрин-17 представлены на рис.3.14.

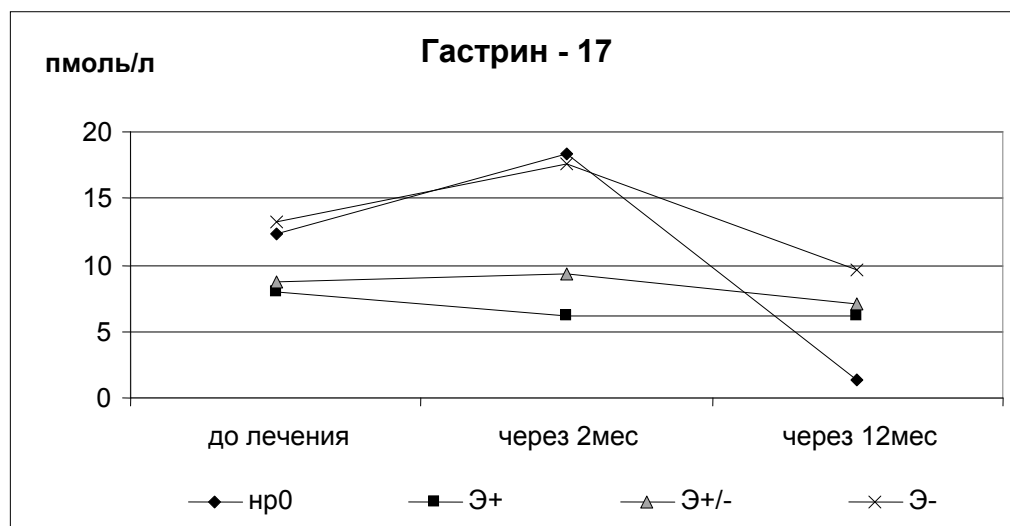


Рис.3.14. Уровень гастрин-17 в сыворотке крови у пациентов с неязвенной диспепсией до и после лечения.

Концентрации гастрин-17 в группах НР-отрицательных и НР-положительных пациентов значительно не отличались в динамике наблюдения. В группах Э+, Э+/- динамические изменения Г-17 происходили в диапазоне референтных значений от 2 до 10 пмоль/л и достоверно не отличались.

Через 2 мес после лечения в группах НР0, Э- наблюдалась тенденция повышения концентрации Г-17, через 1 год концентрация гастрин-17 стала соответствовать норме.

Нами установлено, что критерием эффективности эрадикационной терапии НР в отдаленный период может служить снижение уровня IgG, пепсиногена I и II. Пороговые значения для уровня IgG к НР составляют 60 отн. ед., для пепсиногена I – 150 мкг/л, а пепсиногена II – 15 мкг/л. Пациенты, у которых после лечения НР-инфекция была выявлена только методом ПЦР, требуют более длительного наблюдения для исключения реинфицирования.

Оценка сывороточной концентрации проэнзимов пепсинов – пепсиногена I и пепсиногена II совместно с гастрином-17 позволила выявить группы ликвидаторов с атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка различной степени и различной локализации и провести оценку эффективности эрадикации НР.

Помимо всего прочего, снижение концентраций пепсиногена I и/или гастрин-17 позволяет выявлять группы ликвидаторов с функциональной недостаточности слизистой оболочки желудка, т.е. с атрофическим гастритом, который принято считать «начальным звеном» в цепи предраковых изменений. Сочетание предраковых состояний (хронические гастриты, язвы, полипы желудка и др.) с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка (атрофия, кишечная метаплазия,

дисплазия) реально повышает риск развития рака. Разработка критериев выявления предраковых изменений слизистой оболочки желудка или рака желудка на курабельных стадиях по определению показателей сыворотки крови, потенциальной обратимостью атрофических изменений слизистой оболочки при медикаментозном воздействии дает возможность предотвратить развитие рака желудка.

Литература

- Абдулхаков Р.А., Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к основным компонентам эрадикационной схемы // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2002. – Приложение 2. – С. 21–22.
- Ваананен Х., Ваухконен М., Хэлске Т. И. др. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрина-17 и пепсиногена I в сыворотке (Итоги многоцентрового исследования) // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – №4. – С. 26–32.
- Данилова И.А. Анализ современного патоморфоза рака желудка на популяционном уровне / И.А. Данилова, В.М. Мерабишвили, Н.М. Аничков, О.Ф. Чепик // Мед. академ. журнал. – 2008. – Том 8, № 3. – С.35–45.
- Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции: рекомендации третьей конференции Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori*, 2005 // Клин. фармакол и тер. – 2006. – № 15 (1). – С.32–35.
- Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Стандарты // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2005. – № 3. – С. 1–4.
- Захарова Н.В. Комбинированная схема эрадикации *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т.16, № 3. – С. 45–51.
- Ивашкин В.Т., Шенгулин А.А., Баранская Е.К. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (пособие для врачей) – М. 2004. – 89 с.
- Ильчишина Т.А. Особенности лабораторной диагностики *Helicobacter pylori* и клинического течения хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при бациллярно-кокковом диморфизме бактерии: дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.46, 14.00.47 / Ильчишина Т.А.; ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России – СПб., 2008. – 136 с.
- Исаков В.А. Маастрихт-3 – 2005: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2006. – № 1. – С. 78–83.
- Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 412 с.
- Кишкун А.А. Современные методы диагностики и оценки эффективности лечения инфекции *Helicobacter pylori* // Лаб. медицина. – 2000. – №3. – С. 37–44.
- Кравцов В.Ю. Бациллярные и кокковые формы *Helicobacter pylori* в слизистых ротовой полости и антрума желудка (иммуноцитохимическое исследование) / В.Ю. Кравцов, Я.Я. Мазурова и др. // Сибирский мед. журн. – 2008. – № 3. – С. 5–9.
- Кравцов В.Ю. Иммуноцитохимическое исследование кокковых форм *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом / В.Ю. Кравцов, А.М. Никифоров, И.А. Михайлова, С.Н.Прошин, А.С. Кондрашин, М.Г. Кобиашвили // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 3. – С.52–54.
- Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. – СПб., 2007.
- Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практическая онкология: Избранные лекции / В.М. Мерабишвили – СПб., 2004. – С. 433–442.
- Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х., Ишанкулова Д.М. Клиническое значение генотипирования *H. pylori* // Клин. медицина. – 2008. – № 12. – С.8–12.
- Рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 1. – С. 105–107.
- 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.
- Симонов Н.Н. Проблемы диагностики и лечения раннего рака желудка (TisN0M0 и T1N0M0) / Н.Н. Симонов, Л.М. Мяукина, А.В. Филип // Практ. онкол. – 2001. – № 3(7). – С. 25–29.
- Brenciaglia M.I. *Helicobacter pylori*: cultivability and antibiotic susceptibility of coccoid forms / M.I. Brenciaglia, A.M. Fornara, M.M. Scaltrito, F. Dubini // Int. J. Antimicrob Agents. – 2000. – Vol. 13(4). – P. 237–241.
- Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer // Cancer Res. – 1988. – Vol. 48. – P. 3554–3560.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – first American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52. – P. 6735–6740.
- Hermanek P. The pathologist and the residual tumor classification / P. Hermanek, C. Wittekind // Path. Res. Pract. – 1994. – Vol. 190. – P. 115–123.
- International Agency for Research on Cancer. Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France // IARC // Monogr. Eval. Carcin. Risks Hum. – 1994. – Vol. 61. – P. 1–241.
- Jaskowski T.D. Immunoglobulin A antibodies to *Helicobacter pylori* // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35. – P. 2999–3000.
- Kosunen T.U. Antibody titers in *Helicobacter pylori* infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy // Ann. Med. – 1995. – Vol. 27. – P. 605–607.
- Kusano K., Tokunaga O., Ando T., Inokuchi A. *Helicobacter pylori* in the palatine tonsils of patients with Ig A nephropathy compared with recurrent pharyngotonsillitis // Hum. Pathol. – 2007. – [Epub ahead of print]
- 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.
- Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention // J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, Suppl. 13. – P. 39–44.
- Sipponen P., Ranta P., Helske T. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis. An observational case-control study // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37. – P.785–791.

3.3. ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ВТОРИЧНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

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 ФНО- α в миелоцитах и стимулирует экспрессию генов цитокинов (Neta R. et al., 1991, 1992, 1997). Низкие дозы радиации индуцировали продукцию ФНО- α астроцитами и клетками микроглии (Neta R. et al., 1991, 1992, 1997). Повышенная продукция ИЛ-1 β ИЛ-6 и ФНО- α клетками иммунной системы в ответ на ионизирующее излучение связана, прежде всего, с защитой макроорганизма от повреждающего действия радиации.

При обследовании пациентов, перенесших воздействие ионизирующего излучения, было выявлено, что увеличенная продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α 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).

В последние десятилетия появились 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 с эссенциальной гипертензией увеличено содержание интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) 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 ИЛ-1 β 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 ИЛ-1 β на уровень артериального давления является его стимулирующее влияние на продукцию гормонов и медиаторов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (Dinarello C.A., 2009, 2010). ИЛ-1 β стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки, активируя PDGF- тромбоцитарный ростовой фактор (Raines E.W. et al., 1989). Добавление ИЛ-1 β в культуру миоцитов стенки сосудов увеличивает экспрессию рецепторов ангиотензина I типа. В то же время, при сочетанном введении в культуру ИЛ-1 β и ФНО- α (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), такой же эффект дает ФНО- α (Iademarco M.F. et al., 1998). Добавление в культуру миоцитов стенки сосудов IL-1 β , IL-4, IL-8 приводит к увеличению продукции 12-липооксигеназы - фермента, способствующего миграции и пролиферации этих клеток (Clinton S.K. et al., 1992; Natarajan R et al., 1997).

Известно, что IL-1 β и ФНО- α 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; Epperly 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 β и ФНО- α . Таким образом, описанные выше механизмы патогенного действия активных форм кислорода могут опосредоваться гиперпродукцией IL-1 β и ФНО- α и иметь важное 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 ФНО- α играет роль не только в развитии окислительного стресса, но и в апоптозе кардиомиоцитов. ФНО- α 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 ФНО- α в плазме крови (Komajda M. et al., 1998). Выявлена корреляция между концентрацией ФНО- α и выраженностью клинических, гемодинамических и нейроэндокринных нарушений при ХСН (Ferrari R. et al., 1995, Testa M. et al., 1996). ФНО- α 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 β и кардиотропин (белок из семейства IL-1 β) способствуют пролиферации культивируемых кардиомиоцитов. Этот эффект реализуется после связывания IL-1 β со своими рецепторами на поверхности кардиомиоцита, что приводит к активации каскада реакций фосфорилирования/дефосфорилирования, которые через активацию ядерных транскрипционных факторов (NF κ B, NF-AT) стимулируют пролиферацию кардиомиоцитов (Hefti M.A. et al., 1998).

Установлено, что цитокины (IL-1 β , IL-6, ФНО- α) могут способствовать снижению сократительной способности миокарда. Моноциты/макрофаги и эндотелиальные клетки под воздействием IL-1 β , IL-6, TNF- α синтезируют iNOS, после чего осуществляется продукция этими клетками NO, подавляющего сократительную способность кардиомиоцитов (рис. 3.15). Т-лимфоциты и НК-клетки под воздействием ИЛ-1 β продуцируют IFN- γ , который также подавляет

сократительную способность миокарда. IL-1 β , IL-6, TNF- α оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты как через синтез NO, так и NO-независимым путем (Kelly R.A. et al., 1997).

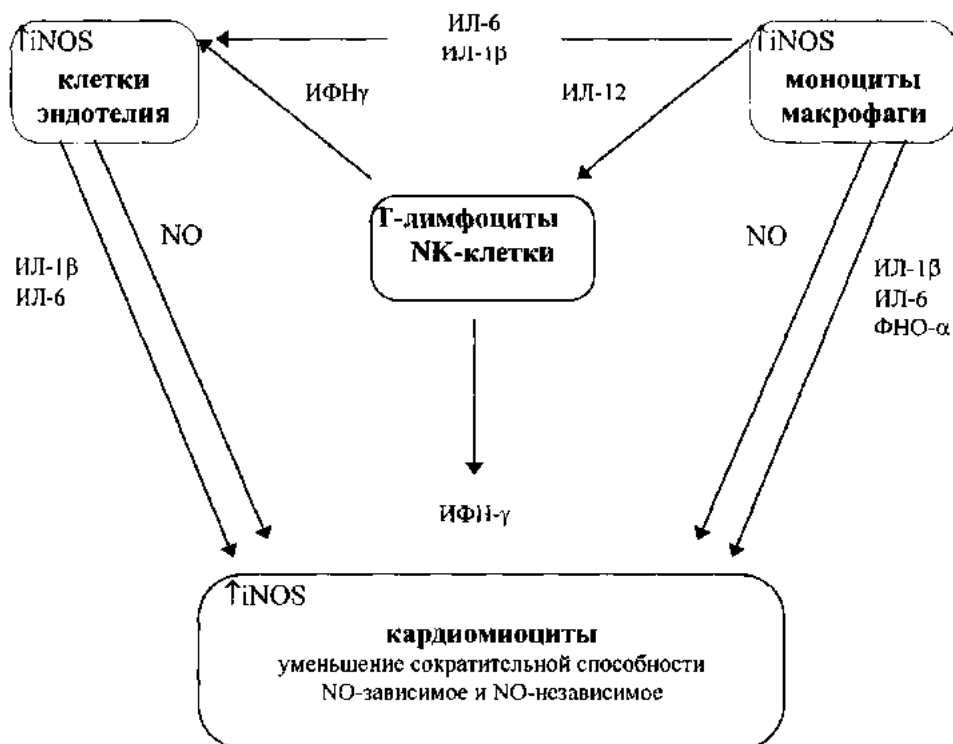


Рис. 3.15. Механизмы подавления сократительной способности миокарда цитокинами (Kelly R.A. et al., 1997, с изменениями).

ФНО- α подавляет сократительную способность миокарда, ингибируя проникновение ионов Ca^{2+} 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 ФНО- α в периферической крови (Torre-Amione G. et al., 1996). Изучение взаимосвязи между уровнем ФНО- α 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 ФНО- α и IL-6 (Hasdai D. et al., 1996). Изучение уровня IL-1 β в сыворотке периферической крови у пациентов, страдающих заболеваниями, связанными с патологией коронарных артерий, показало, что наибольший уровень IL-1 β 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 β (Thaik S.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 получены доказательства, что под воздействием различных факторов миокардиальные фибробласты и эндотелиальные клетки, продуцируя компоненты внеклеточного матрикса, играют ключевую роль в постинфарктной 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 С, 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. 3.16), окончательно не определена, однако очевидно, что, являясь медиаторами межклеточной кооперации, цитокины напрямую или через систему посредников не могут не влиять на указанные процессы.



Рис. 3.16. Межмолекулярные и межклеточные взаимодействия, имеющие место при ИБС (Colucci W.S. et al., 1997, с изменениями).

При обследовании ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС через 30 лет 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±0,64) года)]. 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 ФНО- α мононуклеарами периферической крови (МНПК) и оценке содержания цитокина в сыворотке крови у пациентов сравниваемых групп были выявлены следующие особенности. Данные исследования представлены в табл. 3.10.

Таблица 3.10

Показатели продукции ФНО- α in vivo и in vitro (M \pm m, пг/мл)

	Спонтанная продукция	Индуцированная 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

*p < 0,05.

Как видно из таблицы, спонтанная продукция ФНО- α была максимальной в группе ликвидаторов и достоверно превышала значения в группе сравнения и была в 5 раз с лишним выше верхней границы референтных значений. Обращает на себя внимание значительно сниженная индуцированная продукция ФНО- α в группе ликвидаторов по сравнению с референтными значениями. Снижение возможности клеток продуцировать ФНО- α в ответ на антигенный стимул наиболее ярко выявляется при изучении индекса стимуляции (ИС). ИС ФНО- α в группе ликвидаторов составлял 1,8, а в группе сравнения – 3,2.

Таким образом, нарушение продукции ФНО- α в ответ на антигенную стимуляцию, выраженное в группе ликвидаторов, может быть связано с длительной гиперпродукцией ФНО- α клетками периферической крови, последующим нарушением аутокринной регуляции цитокина и рефрактерностью клеток-продуцентов к антигенному стимулу. Особенностью обследованной группы ЛПА явилось достоверное повышение уровня ФНО- α в периферической крови по сравнению с пациентами группы сравнения и референтными значениями.

В связи с необходимостью уточнения механизмов нарушения продукции ФНО- α МНПК ликвидаторов с патологией сердечно-сосудистой системы были изучены синтез и продукция цитокина на уровне одной клетки. Данные представлены в табл. 3.11.

Таблица 3.11

Число клеток (%), синтезирующих ФНО- α , у пациентов сравниваемых групп, (M \pm m, пг/мл)

	Ликвидаторы, n = 42	Группа сравнения, n = 14
ФНО- α , внутриклеточная форма	8,9 \pm 1,1 *	4,4 \pm 0,3
ФНО- α , поверхностная форма	7,4 \pm 0,6*	4,8 \pm 0,7

* p < 0,05.

Как видно из данных, представленных в таблице, в 1-й группе ликвидаторов отмечается достоверное увеличение количества клеток с внутриклеточной и поверхностной формами ФНО- α . Выявленные изменения в синтезе ФНО- α в обследованных группах пациентов с сердечно-сосудистой патологией согласуются с данными литературы о том, что

TNF- α 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 ФНО- α (Natarajan R. et al., 1997), который способствует усилению развития апоптотических процессов в иммунокомпетентных клетках (Ярилин А. А., 1996).

Были выявлены также изменения синтеза ИЛ-4 в группе ликвидаторов (в отличие от группы сравнения). Данные представлены в табл. 3.12.

Таблица 3.12

Число клеток (%), синтезирующих ИЛ-4, у пациентов сравниваемых групп, ($M \pm m$, пг/мл)

	Ликвидаторы, $n = 40$	Группа сравнения, $n = 14$
ИЛ-4 Внутриклеточная форма	$18,30 \pm 1,93 *$	$3,28 \pm 0,98$
ИЛ-4 Поверхностная форма	$1,62 \pm 0,19$	$1,3 \pm 0,19$

* $p < 0,01$.

Как видно из таблицы, в группе ликвидаторов было отмечено достоверное увеличение синтеза ИЛ-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 ИЛ-6 у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в сравнении с группой лиц без КФРА в анамнезе представлены в табл. 3.13.

Таблица 3.13

Число клеток (%), синтезирующих ИЛ-6, у пациентов сравниваемых групп, ($M \pm m$, пг/мл)

	Ликвидаторы, $n = 43$	Группа сравнения, $n = 14$
ИЛ-6 Внутриклеточная форма	$13,10 \pm 1,21 *$	$2,08 \pm 0,62$
ИЛ-6 Поверхностная форма	$1,40 \pm 0,17$	$2,89 \pm 0,49$

* $p < 0,001$ по сравнению с группой сравнения.

При изучении синтеза и продукции ИЛ-6 у ликвидаторов отмечалось достоверное увеличение числа клеток, синтезирующих Th2-цитокин по отношению к группе сравнения. Выявление повышения числа клеток, синтезирующих ИЛ-6, который, как известно, способствует снижению сократительной способности миокарда, является одним из звеньев патогенеза развития сердечно-сосудистой патологии у ликвидаторов

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 ФНО- α способствует формированию сердечно-сосудистой патологии у ликвидаторов и пациентов группы сравнения. Известно, что ФНО- α вызывает изменения эндотелиальных клеток и за счет активации адгезионных молекул приводит к множественной сосудистой патологии. Также ФНО- α 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 неизмененные 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 ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке при дестабилизации течения ИБС, одним из следствий повышения уровня цитокинов является индукция ими экспрессии молекул адгезии sICAM-1. У статинов, которыми широко пользуются терапевты, кроме непосредственной гиполипидемической направленности, выявлен ряд плеотропных эффектов. К таким эффектам относятся противовоспалительные эффекты – статины понижают в сыворотке уровень С-реактивного белка. Кроме того, исследования *in vitro* продемонстрировали, что статины уменьшают секрецию провоспалительных цитокинов IL1 β , ФНО- α , IL6, IL8 эндотелиальными клетками и макрофагами.

Обследование ликвидаторов в отдаленные сроки после аварии (через 30 лет) 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 направлена на поддержание гомеостаза (результаты многочисленных исследований доказывают радиопротективные эффекты IL-1 β , ФНО- α , IL-6, IFN- γ 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., 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. 3.14.

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 \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, 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 В1-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 β (p<0,05), ФНО- α (p<0,01). Отмечено снижение индуцированной продукции ФНО- α (p<0,05). По сравнению с

контрольной группой отмечены повышенная спонтанная продукция ИЛ-6 ($p<0,01$), повышенное содержание в сыворотке и повышение спонтанной продукции ИFN- γ .

Таблица 3.14

Сравнительная характеристика основных иммунологических показателей у ЛПА и пациентов группы сравнения

Параметр	Ликвидаторы	Группа сравнения
Лимфоциты, %	28,4 \pm 1,55*	36,1 \pm 1,4
Лимфоциты, абс. число	2079 \pm 114*	2539 \pm 132
CD3+, абс.число	1470 \pm 88*	1829 \pm 132
CD3+HLADR+, %	6,6 \pm 0,4*	2,2 \pm 0,3
CD4+, абс.число	878 \pm 54*	1090 \pm 110
CD16+CD56+, абс.число	273 \pm 35*	406 \pm 68
CD16+CD56+HLADR+, %	1,4 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1
CD25, %	11,8 \pm 0,6*	3,6 \pm 0,6
CD25, абс.число	245 \pm 27*	102 \pm 23
CD95, %	6,7 \pm 0,9	7,6 \pm 1,0
CD95, абс.число	130,0 \pm 18	190 \pm 28
CD4+CD8+, %	2,5 \pm 0,4*	0,8 \pm 0,1
CD19+CD5+, %	3,6 \pm 0,7*	1,5 \pm 0,3
ИЛ-1 β сыв., пг/мл	93 \pm 20*	35 \pm 3
ИЛ-6 спонт., пг/мл	217 \pm 26*	59 \pm 5
ИЛ-10 сыв., пг/мл	24 \pm 18	20 \pm 6
ИЛ-1 индуц., пг/мл	80 \pm 12*	417 \pm 15
ФНО- α сыв., пг/мл	120 \pm 33*	39 \pm 10
ФНО- α индуц., пг/мл	262 \pm 59 *	542 \pm 91
ИFN γ сыв., пг/мл	324 \pm 119 *	51 \pm 8
ИFN γ спонт., пг/мл	140 \pm 37*	37 \pm 5

* $p<0,05$ между I и II группами, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

У ликвидаторов, как и в группе сравнения, отмечается нормальное содержание ИЛ-10 в сыворотке. Снижение индуцированной продукции ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-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., Сидоров М.Г., 2009). Под действием провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИFN- γ клетками эндотелия осуществляется активная экспрессия молекул адгезии, а лейкоцитами – их лигандов. Повышение адгезивности к стенкам эндотелия предшествует выходу клеток из сосудистого русла в ткани. ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , 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 ФНО- α , ИЛ-1, ИFN- γ 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 (Erperly M., 1999; Петрищев Н.Н., 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 (Калинина Н.М. и др., 2004; Grumbach I. et al., 2005).

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 β , ФНО- α 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.

Диагностика аутоиммунных заболеваний у ликвидаторов

К эндогенным факторам, способным нарушать целостность сосудистой стенки или вызывать дисфункцию эндотелия, относятся аутоиммунные антитела. Они способны проявлять мембраноагрессивные свойства, что способствует тромбообразованию (Калинина Н.М. и др., 2004; Grumbach I. et al., 2005)

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 простаглицина. 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 30 лет 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-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 IL-6, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, IFN- γ , увеличение продукции которого способствует представлению антигенов собственных тканей. Показателями низкой супрессорной активности при иммунном ответе являются снижение синтеза и продукции трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и интерлейкина-10 (IL-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 две основные субпопуляции, а именно: В-1, В-2 и по завершении иммунного ответа образуются два типа В-клеток памяти (CD27+CD5+, CD27+CD19) (Savitsky D. et al., 2006). Субпопуляции В-1 и В-2 возможно различить по наличию поверхностного маркера CD5. 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., Тотолян А.А., 2010).

Как известно, развитие аутоиммунных заболеваний является следствием утраты организмом толерантности в отношении собственных антигенов. Аутоиммунный ответ на аллоантигены является антигенспецифическим.

В настоящее время число аутоиммунных заболеваний органов эндокринной системы достаточно высоко. 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.

В обследованной группе пациентов не наблюдалось увеличения спонтанной продукции и повышенного содержания в сыворотке IL-1 β , однако имело место увеличение спонтанной продукции антагониста рецептора интерлейкина-1 α , β . (IL-1ra)/Индукцированная продукция ростового фактора интерлейкина-2, продуцируемого Т-хелперами I типа, равнялась (10,17 \pm 5,02) пг/мл и была ниже средних значений этого показателя в популяции здоровых лиц (27,7 \pm 6,4). В обследуемой группе пациентов наблюдалась высокая спонтанная продукция IFN- γ (181,4 \pm 87,5). IFN- γ , основными продуцентами которого являются Т-хелперы I типа и натуральные киллеры, способен усиливать экспрессию антигенов HLA и транспортных белков, необходимых для представления антигенов, в том числе аутореактивным Т-лимфоцитам. У ликвидаторов с АИТ имела место высокая спонтанная продукция интерлейкина-6(IL6), гиперпродукция которого, по данным литературы, рассматривается как периферический механизм восстановления иммунологической толерантности. У ликвидаторов с АИТ через 30 лет после аварии сохраняется высокое содержание в сыворотке провоспалительного цитокина ФНО- α .

Выявленные изменения в иммунной системе можно рассматривать как неустойчивое равновесие факторов, поддерживающих аутоиммунный процесс (высокий уровень

спонтанной продукции интерферона γ , высокое содержание в сыворотке ФНО- α) и факторов, направленных на восстановление иммунологической толерантности (высокий уровень спонтанной продукции IL-6, IL-1ra, низкая индуцированная продукция IL-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+);
- В-лимфоцитов (CD19+ HLAII+);
- аутореактивных клонов Т- (CD3+ CD8+ CD4+) и В-лимфоцитов (CD19+ CD5+).

2. Определение спонтанной и индуцированной продукции и содержания в сыворотке IL-1, IL-2, IL6, ФНО- α , интерферона- γ , IL-1рецепторного антагониста.

Из дополнительных методов целесообразно рекомендовать:

- Определение количества профессиональных клеток-эффекторов, несущих двойные маркеры. Определение количества профессиональных клеток-эффекторов (CD16bright CD56 dim), (CD3+CD8+).

Аутоиммунный панкреатит (АИП) – это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, возникающее и у ликвидаторов

Значимый переворот в изучении АИП был достигнут в 2001 г., когда Н. Намао и соавт. сообщили о высоком уровне IgG₄ в сыворотке у пациентов с АИП. Впоследствии Т. Kamisawa и соавт. (Kamisawa T. et al., 2004, 2005, 2006) описали интенсивную инфильтрацию IgG₄-положительными клетками при АИП не только поджелудочной железы, но также и других органов. Из этих наблюдений предположили, что АИП может быть звеном системной болезни, известной как IgG₄-связанная болезнь (ISD) (Kamisawa T. et al., 2003).

Типичные изменения серологических тестов включают повышение в плазме уровня γ -глобулинов или иммуноглобулинов, в частности IgG₄, наличие антиядерных антител, а также антител к лактоферрину, карбоангидразе II, гладким мышцам. Гистологическими критериями АИП являются перидуктальная лимфоплазмозитарная инфильтрация или фиброз, облитерирующий флебит, повышенное содержание IgG₄-положительных плазматических клеток в тканях поджелудочной железы.

У всех пациентов диагноз АИП верифицировали по совокупности клинических данных в сочетании с иммунологическими и инструментальными (ультразвуковое исследование, компьютерная томография) методами по предложенным критериям (Aoki S. et al., 2005). При этом использовали следующие иммунологические методы диагностики: а) определение С-пептида, антинуклеарных антител (ANA), антимитохондриальные антител (АМА), антител к тиреопероксидазе (анти-ТРО), антител к тиреоглобулину (anti-TG), антител к париетальным клеткам, антител к глиадину; б) оценку иммунореактивного инсулина (ИРИ). При обследовании у пациентов с АИП выявлены следующие лабораторные маркеры аутоиммунной патологии:

- 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 глиадину – у 1,3%.

В литературе, посвященной вопросам иммунологической толерантности, большое внимание уделяется процессам дифференцировки, апоптоза лимфоцитов в центральных органах иммуногенеза, особенно субпопуляциям 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 две основные субпопуляции, а именно: В-1, В-2. 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 результате иммунного ответа формируются две популяции клеток-памяти с маркерами CD27+CD5+ и CD27+CD19+.

В-1 клетки вызывают значительный интерес за счет того, что их ассоциируют с продукцией аутоантител, в том числе и при аутоиммунной патологии. По данным литературы, 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 участвуют в защите от бактериальных патогенов в начале иммунного ответа, распознавании аутоантигенов, элиминации продуктов апоптоза. Естественные аутоантитела могут быть обнаружены в крови у больных с 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.

Пристальное внимание уделяется регуляторным клеткам, которые обладают супрессорной активностью. Т-регуляторные клетки имеют следующий фенотип CD3⁺CD4⁺CD25^{bright}CD127^{dim-to-neg}FOXP3⁺CD45R0⁺CD95⁺. Исследования показали, что FOXP3, который кодирует фактор транскрипции скурфин (scurfin), является главным регулирующим геном для развития и функционирования CD4⁺CD25^{high} регуляторных Т-клеток. CD127 представляет из себя α-цепь гетеродимерного рецептора IL-7, который состоит из CD127 и общей γ-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 у пациентов с аутоиммунными заболеваниями относится к числу неблагоприятных признаков и сопутствует обострению.

Натуральные киллерные клетки – клетки-эффекторы, участвующие не только в противоинфекционном, но и в аутоиммунном 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, участвуют в реализации аутоиммунного ответа. Эта субпопуляция лимфоцитов может осуществлять киллинг клеток-мишеней, реализуя лиганд-рецепторный, перфорин-гранзимный опосредованный апоптоз. Доказана способность НК-клеток в активации аутореактивных В-лимфоцитов.

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 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- γ .

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-), TNK-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, активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+) и активированных НК-клеток [CD(16+56)+HLA DR+] было увеличено. Количество дубль-позитивных аутореактивных Т-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- γ , 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 – фактор местной защиты слизистых оболочек. Среднее значение сывороточного иммуноглобулина Е в этой когорте обследованных превышало в 2 раза верхнюю границу нормы.

Итак, представленные данные свидетельствуют об активации различных звеньев иммунной системы и превалировании Т-хелперного II 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 панкреатит 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 повышенными уровнями интерлейкина-6 в сыворотке, высокой спонтанной продукцией интерферона- γ , превышающими нормативные значения, тогда как во 2-й группе отмечался пониженный уровень интерферона- γ 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 значимо 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- γ , секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулина Е.

В 1-й группе ликвидаторов был значимо увеличен уровень аутоантител к париетальным клеткам желудка, во 2-й группе данный показатель и содержание аутоантител к глиадину соответствуют верхней границе нормы.

Одним из аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта является целиакия. Целиакия – аутоиммунное заболевание, при котором поражается желудочно-кишечный тракт, характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки тонкой кишки 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 целиакии. В случае правильно поставленного диагноза при использовании безглиадиновой диеты отмечается исчезновение симптомов заболевания (Лапин С.В., 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 иммунофлюоресцентные методы. Методом непрямой иммунофлюоресценции выявлены 2 основные типа свечения:

- цитоплазматический (с-ANCA);
- перинуклеарный (р-ANCA).

Идентифицированы основные антигены для с-ANCA и р-ANCA. В 80–90% антигеном-мишенью для с-ANCA является протеиназа 3, PR3-сериновая протеаза из α -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: лактофerrину, эластазе, катепсину G и лизоциму. Однако иммунофлюоресцентный 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 (рANCA). 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., 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 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 α - и β - 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., Тотолян А.А., 2010).

Аутоантитела к париетальным клеткам желудка 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 B_{12} в тонкой кишке. Существуют два типа антител к внутреннему фактору: антитела I типа блокируют кобаламин-связывающий сайт на молекуле внутреннего фактора, предотвращая связывание витамина; антитела II типа блокируют сайт, участвующий в связывании комплекса внутренний фактор–обаламин 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» - «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 условия развития аутоагрессии.

К периферическим гуморальным показателям аутоиммунного процесса относятся повышенные уровни IL-6 – цитокина, обеспечивающего дифференцировку В-клеток в плазматические, интерферона- γ – 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- β (трансформирующий фактор роста- β) и интерлейкина-10 (IL-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 γ -фракции, иммуноглобулина G и субкласса 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- γ .

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 IL-6, спонтанной продукции и содержания в сыворотке интерферона- γ , 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, являющийся фактором местной защиты слизистых оболочек. Среднее значение сывороточного иммуноглобулина Е в этой когорте обследованных превышало в 2 раза верхнюю границу нормы, а концентрация аутоантител к париетальным клеткам желудка – практически в 3 раза.

Полученные данные свидетельствуют об активации различных звеньев иммунной системы и превалировании Т-хелперного II 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- γ и IL-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. 3.15.

Таблица 3.15

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+, % [0,1–1,5]	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

*p<0,05 между группой ликвидаторов и группой сравнения, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

Сравнение изученных иммунологических параметров выявило достоверное увеличение спонтанной продукции мононуклеарами периферической крови IL-6 в группе ликвидаторов по сравнению с пациентами группы сравнения (см. табл. 3.15). Отмечался повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови. Спонтанная 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 маркёров 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 трансглутаминазе класса А были выявлены у 2 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 тонкой кишки 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 (Евстратова И.В., 2004; Орадовская И.В., 2007; Suzuki N., 1990).

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 TNK-лимфоцитов. TNK-лимфоциты способны не только осуществлять цитотоксическую активность, но и характеризуются высоким уровнем продукции интерферона- γ , 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- α и - γ . Однако у 50% обследованных индуцированная продукция интерферона- α 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 эффективному 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- α и - γ (IFN- α и IFN- γ).

У 50% всех обследованных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в ответ на стандартный вирус клетки периферической крови *in vitro* не продуцировали адекватных количеств IFN- α и IFN- γ , что свидетельствует о персистенции вирусных патогенов и 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.

Таким образом, при оценке параметров иммунитета ликвидаторов через 30 лет 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 условия 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- γ , увеличение продукции которого способствует представлению антигенов собственных тканей. Показателями низкой супрессорной активности при иммунном ответе являются снижение синтеза и продукции трансформирующего фактора роста β (TGF- β) 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 // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. 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 // Мед. радиол. 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 // Мед. иммунол. – 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 ред. 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- α мононуклеарными периферической крови // Радиобиология. – 1992. – Т. 33. – С. 88–91.
- Коробко И.В., Корытько С.С., Блетько 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.
- Лапин 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 // 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., Колчев А.Д., Калинина Н.М. Цитокиновый профиль у больных хронической обструктивной болезнью легких / Мед.иммунол. – 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 // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. 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.
- 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.
- 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^{high} 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. – Vol. 176(8). – P. 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.
- Dinarello C.A. Immunology and inflammatory function of the IL1 family // *Ann. Rev. Immunology*. – 2009. – Vol. 27. – P. 519–550.
- Dinarello 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. // *Biol. Blood 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.
- 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.
- 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, N 8. – P. 1646–1653.

- Grumbach IM, Chen W, Mertens SA, Harrison DG.* 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). – P. 595–603.
- Hansson G.K., Holm L., Jonsson L.* Detection of activated T-lymphocytes in the human atherosclerotic plaque // *Am.J.Pathol.* – 1989. – Vol. – P. 487–498.
- Hargreaves R.G., Borthwick N.J., Mantani M.S.G., Piccolella E.* Dissociation of T cell anergy 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 β 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- α 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.
- Japan Pancreas Society.* Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis // *J. Jpn. Pancreas Soc.* – 2002. – Vol. 17. – P. 585–587.
- 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 α receptor expression in rat cardiac myocytes: TNF α inhibition of L-type Ca²⁺ current and Ca²⁺ 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. 1551–1559.
- 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, Supp 1.2. – P. 87–94.
- Neta R.* Modulation with cytokines of radiation injury: suggested mechanisms of action // *Environ Health Perspect.* – 1997. – Vol. 105, Supp 1.6. – P. 1463–1465.
- Neta R., Oppenheim J.J., Schreiber R.D.* Role of cytokines (IL-1, TNF and TGF β) in natural and lipopolisaccharide-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.
- 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: Etiology, Pathogenesis, Clinical Findings and Treatment. The Japanese Experience / *Jop. J Pancreas.* – 2005. – Vol. 6, Supp 1.1. – 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. – Vol. 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 β 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. 1201–1206.
- 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.

ГЛАВА 4

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ ПАРАМЕТРОВ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

4.1. ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ БИОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА

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 негативными химическими факторами, сопровождающими ликвидацию аварии на ЧАЭС. В отдаленном периоде необходимо учитывать возможное дополнительное воздействие факторов радиационной и нерадиационной природы в процессе повседневной жизни участников ликвидации радиационной аварии.

Известно, что уже на ранних стадиях ликвидации аварии ее участники 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).

Одним из перспективных инновационных направлений современной медицины является изучение элементного «портрета» населения отдельных биогеохимических регионов и профессиональных групп с целью научной разработки и внедрения мероприятий по устранению выявленных микроэлементозов.

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. 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; Шубик В.М. и др., 2006, Кудрин А.В. и др., 2007;). В связи с чем при рассмотрении причин повышенной заболеваемости ликвидаторов аварии на ЧАЭС приходится считаться не только с действием радиации и стресса, но и влиянием неблагоприятных экологических факторов.

В связи с изложенным, сотрудниками научно-исследовательской лаборатории элементного анализа изучен биоэлементный статус у 332 ликвидаторов радиационной аварии на ЧАЭС. Для этого осуществлен количественный анализ содержания жизненно необходимых и токсичных биоэлементов в пробах волос указанных лиц из банка

биоматериалов, созданного в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России для изучения влияния малых доз радиации на организм человека (грант RSS № 2145/1705/2000).

В исследование вошли биопробы проживающих на следующих территориях Северо-Западного региона России: Санкт-Петербург (n=124), г. Калининград (n=155), г. Великий Новгород (n=53). Средний возраст обследованных составлял 48,2±9,5 лет.

У всех обследуемых методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) в пробах волос определяли содержание 30 биоэлементов. На основании полученных данных, рассчитывали наиболее значимые коэффициенты соотношения биоэлементов.

В качестве критериев оценки обеспеченности организма жизненно необходимыми и содержания токсичных химических элементов использовали референтные интервалы для взрослого населения, полученные в лаборатории элементного анализа ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Полученные результаты проанализированы в зависимости от показателей радиационного анамнеза (года участия в аварийно-восстановительных работах, продолжительности пребывания в зоне аварии, зафиксированной дозы облучения), медицинского анамнеза, региона проживания.

В зависимости от полученной дозы внешнего облучения обследованные были разделены на три дозовые группы: до 10 сГр – 93 человека, от 10 до 20 сГр – 67, свыше 20 сГр – 41 человек. У 131 человека, вошедших в обследование, данные о дозах внешнего облучения отсутствовали.

Среди обследованных 176 человек принимали участие в аварийно-восстановительных работах на ЧАЭС в 1986 г., 113 – в 1987 г. и 43 – в 1988 г. Продолжительность пребывания в зоне аварии на ЧАЭС составляла от 5 до 210 дней.

Информация по медицинскому анамнезу обследованных ликвидаторов получена из электронной базы данных Северо-Западного регионального центра Российского государственного медико-дозиметрического регистра на момент забора проб.

В целом, в пробах волос обследованных выявлен недостаток концентрации ряда жизненно необходимых биоэлементов: кобальта – у 90%, йода – у 84%, селена – у 76%, цинка – у 53%, меди – у 29%, магния – у 27% и кальция – у 25% человек. Недостаток других жизненно необходимых биоэлементов (калий, натрий, марганец и др.) выявлен в относительно небольшом количестве случаев (менее 10% обследованных).

При сравнительном анализе результатов оценки биоэлементного статуса ЛПА на ЧАЭС, проживающих в различных областях Северо-Западного региона, выявлены ряд территориальных особенностей (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Статистические показатели концентрации жизненно необходимых биоэлементов в пробах волос у обследованных ЛПА на ЧАЭС, проживающих на различных территориях (мкг/г)

Элементы	Санкт-Петербург			Великий Новгород			Калининград			p<0,05		
	1			2			3			1-2	1-3	2-3
	Me	q25	q75	Me	q25	q75	Me	q25	q75			
Железо	31,28	12,33	50,28	18,50	12,81	28,66	13,830	11,23	18,13	+	+	
Йод	0,048	0,028	0,084	0,026	0,020	0,035	0,029	0,020	0,046	+	+	
Кальций	402,1	237,6	803,3	278,2	235,6	514,8	705,9	443,3	1136,0		+	+
Магний	39,08	28,53	84,72	24,30	14,34	51,37	38,48	25,40	57,85	+		+
Медь	8,440	6,650	10,69	4,670	2,970	6,730	7,500	5,460	9,710	+	+	
Селен	0,365	0,210	0,700	0,200	0,130	0,300	0,230	0,120	0,400	+	+	
Фосфор	111,8	61,07	158,9	61,31	56,14	72,39	111,7	97,49	136,9	+		+
Цинк	80,18	59,19	97,45	38,57	32,25	51,59	76,49	60,78	94,32	+		+

Примечание. Me – медиана; q25 – нижний квартиль; q75 – верхний квартиль.

+ Отмечены группы, отличия между которыми статистически достоверны.

Как следует из представленных в таблице данных, содержание железа, йода, меди и селена в группе ликвидаторов, проживающих в Санкт-Петербурге, статистически достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с двумя другими обследованными группами (ЛПА на ЧАЭС из г. Великого Новгорода и г. Калининграда). Содержание кальция в пробах волос ликвидаторов из г. Калининграда статистически достоверно выше, чем у проживающих ЛПА на ЧАЭС в Санкт-Петербурге и г. Великом Новгороде. Нами установлено, что концентрация магния, цинка и фосфора у ликвидаторов, проживающих на территории г. Великого Новгорода, статистически достоверно ниже, чем у соответствующей категории граждан из Санкт-Петербурга и г. Калининграда.

На рис. 4.1 (цветная вкладка) представлены данные, отражающие территориальные различия доли обследованных ликвидаторов без дефицитов жизненно необходимых элементов.

Из представленных данных следует, что в Санкт-Петербурге менее всего распространен дефицит селена (он выявлен у 58% обследованных), в отличие от других территорий региона, где дефицит селена обнаружен у 83 и 91% ЛПА на ЧАЭС (в г. Калининграде и г. Великом Новгороде соответственно). Одновременно нами констатировано, что доля ликвидаторов с дефицитом кальция в г. Калининграде (у 9% обследованных) существенно ниже, чем в Санкт-Петербурге (34%) и г. Великом Новгороде (51%). Ликвидаторы последствий радиационной аварии на ЧАЭС, проживающие в г. Великом Новгороде, характеризовались наиболее низкими показателями обеспеченности организма жизненно необходимыми элементами. Недостаток магния выявлен более чем у половины обследованных ЛПА на ЧАЭС из г. Великого Новгорода, в то время как в г. Калининграде его дефицит установлен у 23% обследованных, а в Санкт-Петербурге – у 19%. Дефицит цинка наблюдался у 92% ликвидаторов из г. Великого Новгорода в отличие двух других территорий региона Северо-Запада России, где недостаток цинка обнаружен менее чем у половины обследованных. У ЛПА на ЧАЭС, проживающих в г. Великом Новгороде, значительно чаще наблюдается дефицит меди (у 62% обследованных), в то время как в Санкт-Петербурге и г. Калининграде этот показатель был снижен у 14 и 29% соответственно.

Таким образом, выявлены ряд территориальных особенностей содержания жизненно необходимых биоэлементов в пробах волос ЛПА на ЧАЭС, проживающих на различных территориях Северо-Западного региона России. Для участников ликвидации радиационной аварии, проживающих в Санкт-Петербурге, характерна наиболее высокая обеспеченность по целому ряду жизненно необходимых элементов (железо, медь, селен). На втором месте по уровню обеспеченности жизненно необходимыми элементами стоят ЛПА на ЧАЭС, проживающие в г. Калининграде. Ликвидаторы радиационной аварии на ЧАЭС, проживающие в г. Великом Новгороде, характеризовались наиболее низкими показателями содержания в организме жизненно необходимых элементов.

При исследовании накопления токсичных химических элементов в пробах волос ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проживающих в Северо-Западном регионе России, выявлено избыточное содержание кадмия – у 30% обследованных, мышьяка – у 28% и свинца – у 23%, при этом нами выявлены различия в уровнях указанных биоэлементов, зависимости от региона проживания (табл. 4.2).

Статистические показатели концентрации токсичных биоэлементов в пробах волос у обследованных ЛПА на ЧАЭС, проживающих на различных территориях (мкг/г)

Элементы	Санкт-Петербург			Великий Новгород			Калининград			p<0,05		
	1			2			3			1-2	1-3	2-3
	Me	q25	q75	Me	q25	q75	Me	q25	q75			
Алюминий	10,05	7,185	16,30	7,510	6,470	9,930	21,99	19,13	25,63	+		+
Мышьяк	0,100	0,014	0,216	0,037	0,001	0,090	0,058	0,015	0,098	+	+	
Никель	0,520	0,310	0,930	0,320	0,240	0,570	1,210	1,020	1,460	+		+
Ртуть	0,480	0,280	0,900	0,250	0,140	0,500	0,340	0,230	0,480	+	+	
Свинец	1,555	0,705	4,530	2,110	0,760	4,480	2,720	1,300	5,000	+		+

Примечание. Me – медиана; q25 – нижний квартиль; q75 – верхний квартиль.

+ Отмечены группы, отличия между которыми статистически достоверны.

Как следует из данных табл. 4.2, статистически достоверно более высокие показатели содержания алюминия, свинца и никеля были выявлены в пробах волос ЛПА на ЧАЭС из г. Калининграда. В Санкт-Петербурге в пробах волос ЛПА на ЧАЭС достоверно выше была концентрация ртути и мышьяка по сравнению с обследованными из г. Калининграда и г. Великого Новгорода.

На рис. 4.2 (цветная вкладка) представлены данные, отражающие случаи превышения референтных интервалов концентрациями отдельных токсичных биоэлементов у ЛПА на ЧАЭС.

В результате установлено, что повышенное содержание кадмия встречается практически у каждого третьего ликвидатора, проживающего в г. Калининграде и г. Великом Новгороде, и у каждого 4-го – в Санкт-Петербурге. Следует отметить, что превышение содержания мышьяка в пробах волос у обследованных из Санкт-Петербурга встречается значительно чаще (в 44% случаев), чем в г. Калининграде (18%) и г. Великом Новгороде (17%). В то же время у лиц, проживающих в г. Великом Новгороде, значительно чаще наблюдается повышенное содержание никеля (21%), стронция (14%), алюминия (11%) по сравнению с другими регионами, где эти показатели превышали референтные значения менее чем у 10% обследованных. Другие группы дисэлементозов за счет роста значений токсичных химических элементов встречаются у ЛПА на ЧАЭС Северо-Западного региона реже (менее 10%). На фоне существующих различий в содержании ряда токсичных химических элементов у ЛПА на ЧАЭС нами выявлено избыточное содержание свинца в волосах обследованных. Примерно с одинаковой частотой (приблизительно 20%) данная закономерность – во всех группах ЛПА на ЧАЭС, что позволило нам сделать вывод о том, что содержание свинца в волосах ЛПА не имело территориальных особенностей.

При сопоставлении полученных концентраций химических элементов (токсичных и жизненно необходимых) в волосах ЛПА на ЧАЭС и данных о дозе внешнего облучения, периода участия в аварийно-восстановительных работах не удалось выявить статистически достоверной взаимосвязи. Исключение составляют выявленные нами достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели содержания свинца в пробах волос у группы лиц, выполнявших работы на ЧАЭС в 1988 г., по сравнению с 1986 и 1987 г. (рис. 4.3).

Повышенная нагрузка свинца среди ЛПА на ЧАЭС 1988 г. участия, вероятно, связана с тем, что в разрушенный реактор непосредственно после аварии было сброшено около 2500 т металлического свинца, который постепенно включился в пищевую цепочку (Маленченко А.Ф. и др., 1997; Шубик В.М. и др., 2010). Это дополнительно подтверждается выявленной статистически достоверной положительной корреляционной взаимосвязью между продолжительностью участия в аварийно-восстановительных работах и концентрацией свинца в пробах волос ЛПА на ЧАЭС ($r=0,24$).

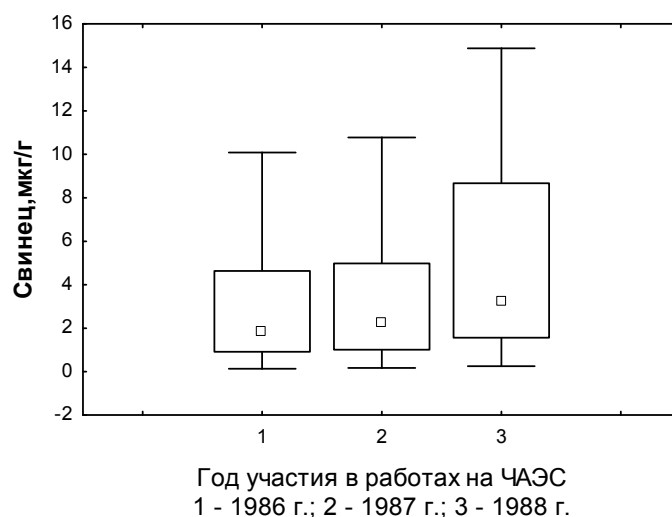


Рис. 4.3. Сравнение содержания свинца в пробах волос ЛПА на ЧАЭС в зависимости от года участия в работах на ЧАЭС.

При анализе структуры наиболее часто встречающихся заболеваний среди обследованных ликвидаторов, на основании данных Северо-Западного регионального центра Российского государственного медико-дозиметрического регистра, выделены 5 основных, классов болезней: болезни системы кровообращения (у 49% обследованных), заболевания органов пищеварения (у 42%), костно-мышечной системы (у 39%), системы органов дыхания (у 33%) и нервной системы (у 22%). При анализе частоты соматической патологии у ЛПА на ЧАЭС в зависимости от региона постоянного проживания установлены некоторые особенности распределения классов заболеваний (табл. 4.3).

Как следует из данных табл. 4.3, распределение частоты соматической патологии обследованных ликвидаторов различается: у ЛПА из Санкт-Петербурга чаще других выявлены патология сердечно-сосудистой системы и болезни органов дыхания. Для ликвидаторов, проживающих в г. В. Новгороде, характерна большая частота болезней органов пищеварения и костно-мышечной системы, а в г. Калининграде удельный вес болезней нервной системы больше, чем в других регионах проживания ЛПА на ЧАЭС.

Таблица 4.3

Территориальные особенности частоты ведущих классов соматической патологии обследованных ЛПА на ЧАЭС

Класспатологии (шифр по МКБ-10)	Санкт-Петербург	Калининград	Великий Новгород
	Частота патологии, % (n=332)		
Болезни системы кровообращения (I0–I99)	69	36	40
Болезни органов пищеварения (K0–K93)	42	28	51
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M0–M99)	36	40	50
Болезни органов дыхания (J0–J99)	38	27	28
Болезни нервной системы (G0–G99)	15	30	15

Приведённые данные указывают на то, что Санкт-Петербург и г. Великий Новгород являются наименее «благополучными» городами с точки зрения здоровья обследованных лиц.

При анализе взаимосвязей между частотой классов заболеваний и нарушений биоэлементного статуса обследованных установлена достоверная ($p < 0,05$) отрицательная корреляционная взаимосвязь между частотой класса заболеваний системы кровообращения и соотношением содержания кальция к магнию ($\gamma = -0,2$). Графически это представлено на рис. 4.4. При более детальном анализе подтверждены достоверные связи ($p < 0,05$) между величинами

концентрации кальция, коэффициентом соотношения Ca/Mg и частотой диагностики ряда заболеваний системы кровообращения (цереброваскулярные болезни, хроническая ишемическая и гипертензивная болезни сердца). Согласно полученным данным, все обследуемые с перечисленными заболеваниями имели сниженный уровень кальция в пробах волос, а изменение величины соотношения Ca/Mg было связано, в первую очередь, со снижением содержания кальция. Данный факт позволяет научно обосновать целесообразность диагностики расстройств кальциево-магниевого баланса у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы для разработки лечебных и профилактических мероприятий.

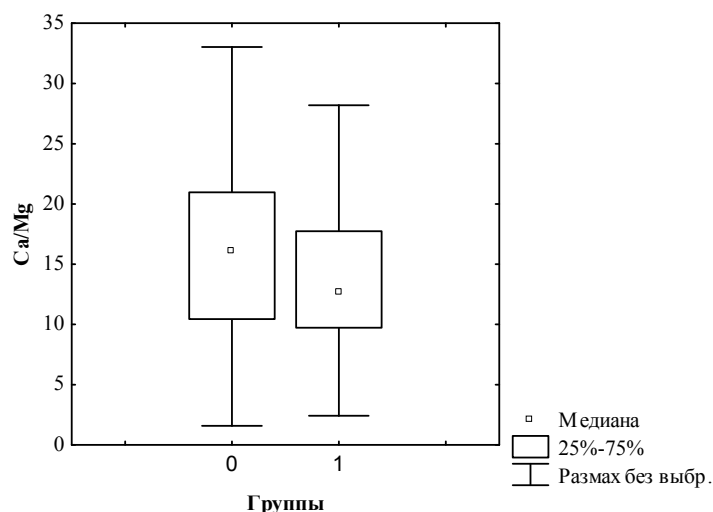


Рис. 4.4. Сравнение коэффициента соотношения концентраций Ca к Mg у ЛПА на ЧАЭС в зависимости от частоты патологии системы кровообращения.
0 – группа обследованных с отсутствием патологии системы органов кровообращения;
1 – группа больных с патологией органов кровообращения.

В результате проведенного статистического анализа выявлена достоверная ($p < 0,05$) корреляция между частотой заболеваний, относящихся к расстройствам вегетативной нервной системы (G90), и содержанием в пробах волос свинца ($\gamma = 0,15$) и кадмия ($\gamma = 0,19$). Обследованные участники ликвидации последствий радиационной аварии с расстройствами вегетативной нервной системы имели большие значения концентрации свинца и кадмия в пробах волос и, как следствие, изменение коэффициентов отношения кадмия к своим основным эссенциальным антагонистам (цинку, кальцию, меди).

Исходя из полученных данных, можно утверждать, что у ЛПА на ЧАЭС с расстройствами вегетативной нервной системы требуется проведение диагностических мероприятий по уточнению величины нагрузки организма токсичными биоэлементами, прежде всего свинцом и кадмием.

Полученные данные вносят существенный вклад в клиническую картину, в особенности формирования соматической патологии и должны учитываться при проведении терапевтических мероприятий.

Литература

- Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. – М.: ГЭОТАР-Медия, 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.] // Вестн. РАН. – 1995. – № 10. – С. 44–48.
 Шубик В.М. Сравнительная характеристика некоторых показателей здоровья у ликвидаторов различных радиационных аварий // Радиационная гигиена. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 10–16.

4.2. ОЦЕНКА СОСТАВА И АКТИВНОСТИ ИНКОРПОРИРОВАННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ

26 апреля 1986 г. произошла авария на Чернобыльской АЭС, которая считается крупнейшей техногенной радиационной аварией. Всего во внешнюю среду было выброшено $\sim 10^{18}$ Бк радиоактивных веществ, среди которых: ^{85}Kr , ^{133}Xe , ^{131}I , ^{132}Te , ^{95}Zr , ^{144}Ce , $^{103,106}\text{Ru}$, $^{134,137}\text{Cs}$, ^{90}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%. 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 возростала роль легколетучих изотопов цезия (Источники..., 1993).

Ведущим дозообразующим фактором при радиационных авариях (РА), как правило, является внешнее облучение. В то же время, при некоторых типах РА вклад внутреннего облучения может достигать 20–25% (Чрезвычайные ситуации..., 1998).

Основные пути поступления радионуклидов в организм человека при РА (Анализ..., 2006):

- ингаляционный (через органы дыхания при вдыхании загрязненного воздуха);
- пероральный (через желудочно-кишечный тракт при заглатывании радионуклидов или употреблении загрязненной воды или пищи);
- перкутанный (через незащищенные кожные покровы, слизистые оболочки и раневые поверхности).

Распределение инкорпорированных радионуклидов в теле человека зависит от их химических свойств, путей поступления в организм, особенностей метаболизма.

Проблемы дозиметрии внутреннего облучения заключаются 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.

Общепризнано, что 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) (Измерение..., 1999).

Основным радионуклидом, определяющим уровень внутреннего облучения в ранний период после аварии, являлось поступление радионуклидов йода и, в первую очередь, ^{131}I , который, главным образом, и формировал дозы облучения щитовидной железы. Через 1 мес 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}I , возрастала роль и значимость облучения за счет инкорпорации $^{134,137}\text{Cs}$. 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 ($3,7 \cdot 10^5$ – $5,5 \cdot 10^5$ Бк), содержания в организме цезия (Основные..., 1987).

Кроме того, доза внутреннего облучения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС формировалась за счет ^{90}Sr , ^{239}Pu и других радионуклидов, которые не регистрировались применявшимися типами СИЧ (Крупные ..., 2001).

Через 1,5 года на СИЧ обследованы около 500 человек различных категорий персонала 30-километровой зоны ЧАЭС. Максимальное содержание $^{137,134}\text{Cs}$ во всем теле составило 0,74–1,2 мкКи ($2,7 \cdot 10^4$ – $4,4 \cdot 10^4$ Бк). 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) (Содержание..., 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 у 150 000 человек. По величине активности цезия в теле все взрослые были распределены на три категории – до 7 000 Бк (190 нКи), от 7 000 до 25 000 Бк и свыше 25 000 Бк (680 нКи). Подавляющее большинство обследованных оказались в первой категории даже в наиболее загрязненных районах, что соответствует индивидуальным дозам за счет внутреннего облучения не более 0,3 мЗв/г. Лишь менее 1% попали в третью категорию и могли получить дозу больше 1 мЗв (Медицинские ..., 1993).

Таким образом, проведенные обследования различных групп ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и населения прилегающих районов констатировали наличие инкорпорированных радиоактивных веществ.

С момента открытия в 1993 г. во Всероссийском центре экологической медицины (ВЦЭМ, затем с 1997 г. ВЦЭРМ МЧС России) в 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 свыше 2500 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}Cs во всем теле достоверно определялся у 63,5% обследованных, активность была выше фоновых значений и составляла 0,012–1,5 мкКи (440–55500 Бк), что не превышало, в соответствии с действовавшими в то время нормативными документами, допустимых уровней содержания радионуклида во всем теле для данного контингента. В последующем, в 1994 г. и далее, в среднем у 80% обследуемых фиксируемые значения соответствовали фоновым. Полученные результаты, прежде всего 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.

В 2008 г. во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС России введен в эксплуатацию дозиметрическо-диагностический измерительный комплекс – высокочувствительный низкофоновый спектрометр излучений человека (СИЧ-Э). СИЧ-Э предназначен для прямого определения содержания радиоактивных

веществ в организме человека – их наличия, количества и распределения по органам и тканям, позволяет выявлять наиболее радиологически значимые радионуклиды (Комплекс..., 2008).

С момента ввода в эксплуатацию установки СИЧ-Э с ноября 2008 г. по декабрь 2015 г. в режиме линейного продольного санирования обследованы более 400 участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Ни у одного из них не обнаружено наличия в организме радионуклидов Чернобыльского аварийного происхождения (имеется ввиду возможная инкорпорация в период проведения работ на ЧАЭС). Для цезия это вполне объяснимо естественными процессами распада и выведения ($T_{эф} = 110-120$ сут). Что касается других долгоживущих радионуклидов, например, плутония и стронция, тропных к легочной или костной ткани, то они не определялись даже при целенаправленном локальном детектировании легких, лобной кости и костей голени.

В то же время, у 71 обследованного зафиксировано наличие в организме ^{137}Cs . При этом, если в 2009 – 2010 гг. активность составляла от 70 до 2300 Бк (2–60 нКи), то в последующие 2011-2015 гг. – 50–400 Бк.

Установлено, что это результат употребления в пищу продуктов огородничества или даров леса, прежде всего, грибов в западных районах Ленинградской области, попавших в 1986 г. в зону выпадения радиоактивных осадков после аварии на Чернобыльской АЭС (Радиационная..., 1999). В настоящее время радиационная обстановка, в целом, нормализовалась, о чем свидетельствуют, в том числе, и более низкие в последние годы показатели инкорпорированной активности, но все же имеются участки (низменности, болотины) с повышенным радиационным фоном, обусловленным содержанием в почве и растениях ^{137}Cs .

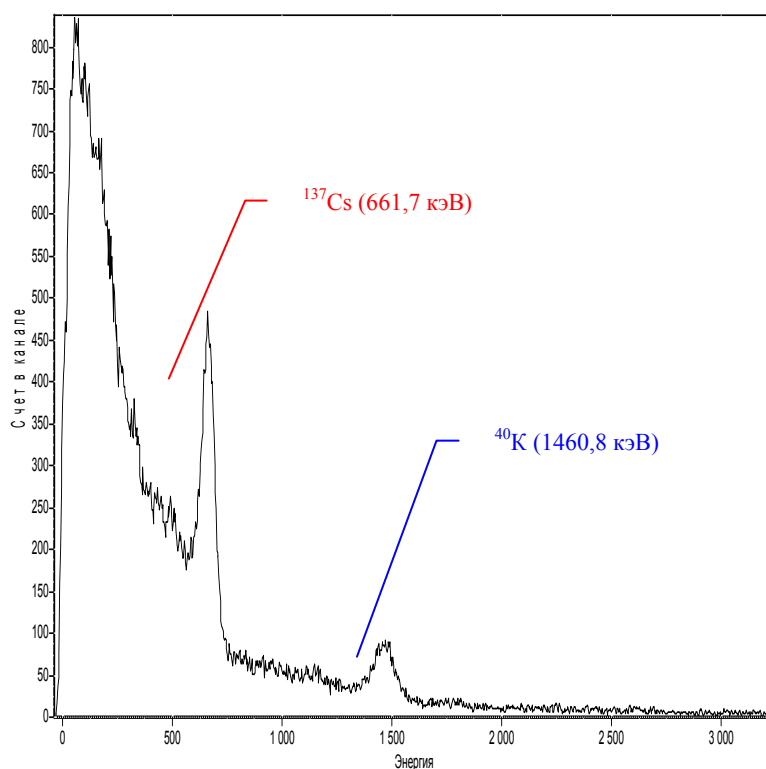


Рис. 4.5. Спектр гамма-излучения, полученный системой 4 сцинтилляционных блоков детектирования размером 160x160 мм за 750 с от человека (пациент К.).

На рис. 4.5 приведен спектр излучения у пациента К., обследованного в 2010 г., где отчетливо определяется пик энергии 661,7 кэВ, соответствующий радионуклиду ^{137}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}Cs имеет относительно короткий период $T_{\text{эф}}$ – 110–120 сут, можно считать, что фактическая лучевая нагрузка на организм значительно меньше. У остальных пациентов с выявленным наличием в организме ^{137}Cs активность радионуклида и, соответственно, дозовая нагрузка в 10–15 раз ниже.

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 последующем, в том числе, в начале 90-х годов в лаборатории радиометрии ВЦЭМ;

- обследование ликвидаторов в клинике №1 ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России на высокочувствительном низкофоновом спектрометре излучений человека СИЧ-Э, проведенное более чем через 20–25 лет после аварии, не обнаружило 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, собранных в районах Ленинградской области с остаточным радиоактивным загрязнением после аварии на ЧАЭС.

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.
- Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества: справ. изд. / В.А. Баженов [и др.]; под ред. В.А. Филонова.* – Л.: Химия, 1990. – 464 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 ассамблеи за 1988 г.: пер. с англ. / под ред. Л.М. Рождественского: в 2 т. – М.: Мир, 1993. – Т. 2. – 726 с.*
- Комплекс спектрометров излучений человека СИЧ-Э. Руководство по эксплуатации.* – СПб., 2008. – 112 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.
- Медицинские последствия Чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов АЙФЕКА и соответственных национальных программ. Научный отчет.* – Женева, ВОЗ: 1995. – 560 с.
- Нормы радиационной безопасности. НРБ-99/2009. СанПиН 2.6.1.2523-09.* – СПб.: ЦОТБСППО, 2010. – 116 с.
- Основные требования к приборам массового контроля содержания инкорпорированных радионуклидов и рекомендации по послеаварийному контролю: отчет о НИР / НИИГМТ. - Л., 1987. – 68 с.*
- Радиационная обстановка на Северо-Западе России / В.В. Довгуша [и др.]; под ред. В.В. Довгуши.* – Мурманск: Кн. изд-во, 1999. – 224 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 транспортной спектрометрии излучений человека СИЧ 5,7 Т 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.*
- Чрезвычайные ситуации. Краткая характеристика и классификация.* – М.: ТОО «Редакция журнала «Военные знания», 1998. – 80 с.

4.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

В последние десятилетия происходит значительный прогресс в развитии генетических технологий и их использовании в клинической практике. Выявление генетических маркеров различных заболеваний стало важным этапом в профилактике, диагностике и выборе соответствующей терапии как при соматических, так и онкологических заболеваниях. Генетические исследования стали неотделимой частью в области трансплантологии и онкологии, диагностике наследственных и мультифакториальных заболеваний, в фармакологии и многих других направлениях медицины. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования позволяют оценить особенности пациента на разных уровнях организации генетического материала – как на уровне хромосом, так и на генном уровне.

Особое значение приобретают генетические исследования для лиц, имевших контакты с агрессивными факторами окружающей среды, в том числе и с ионизирующими излучениями. Обусловлено это тем, что многие агенты химической, физической и биологической природы, с которыми человек контактирует в процессе своей жизнедеятельности в быту или на производстве, являются мутагенами, т. е. индуцируют нарушения генетического аппарата клеток. Абсолютное большинство мутагенных факторов, помимо способности приводить к возникновению мутаций, обладают свойством провоцировать развитие онкологических заболеваний, т. е. являются канцерогенами. Поэтому основная опасность для здоровья человека при контактах с мутагенными факторами заключается в индукции онкологических заболеваний, хотя в настоящее время накапливаются все больше данных и о том, что мутации в соматических клетках могут быть связаны с возникновением и развитием и соматических заболеваний.

К настоящему времени разработаны различные методические подходы, позволяющие выявлять мутационные события в клетках, возникшие в результате действия повреждающих факторов. Среди этих методов ведущая роль принадлежит цитогенетическим методам, основанным на анализе численных и структурных нарушений хромосом. Применительно к человеку данные тесты выполняются в результате исследования хромосомных препаратов лимфоцитов периферической крови, которые были получены при культивировании образца крови в условиях *in vitro*. Учитываются различные типы нарушений хромосом: одиночные и парные фрагменты, хроматидные обмены, кольцевые и дицентрические хромосомы, транслоцированные хромосомы, и определяется частота клеток с хромосомными нарушениями. Повышенное, по сравнению с контрольными значениями, количество аберраций является свидетельством того, что организм подвергся воздействию мутагенных факторов. Многоцентровые исследования, выполненные по результатам цитогенетического анализа клеток опухолей больных с синдромами хромосомной нестабильности, пациентов с онкологическими заболеваниями, а также и результатов эпидемиологических исследований, позволяют рассматривать лиц с повышенной частотой хромосомных аберраций в соматических клетках как группу риска развития онкопатологии (Bonassi et al., 2008) и рекомендовать мониторинговое наблюдение с целью раннего выявления онкологических заболеваний.

Некоторые типы хромосомных нарушений, такие как дицентрические (полицентрические) хромосомы и кольцевые хромосомы, являются высокоспецифичными для действия ионизирующей радиации. Выявление этих нарушений позволяет доказать

воздействие ионизирующих излучений на организм человека и определить биологическую дозу облучения у пострадавших. Эти особенности биологического действия излучений на хромосомный аппарат клеток человека были учтены ВОЗ и МАГАТЭ (Использование цитогенетической дозиметрии..., 2014) при создании методических рекомендаций по определению доз облучения. К практическому применению рекомендован ряд генетических тестов, среди которых ведущая роль отводится анализу нестабильных хромосомных aberrаций и анализу стабильных хромосомных aberrаций с применением FISH-технологии (флюоресцентной *in situ* гибридизации). Каждый из тестов имеет свои преимущества и недостатки, однако биодозиметрию и биоиндикацию ионизирующих излучений позволяют провести при различных сценариях облучения – при общем и местном облучении, остром воздействии и при хроническом поражении радиацией, при облучении в широком диапазоне доз – малых и больших и в ближайших период после контакта с радиацией, и в отдаленном периоде, вплоть до нескольких десятилетий. Именно эти исследования – анализ нестабильных хромосомных aberrаций и анализ стабильных хромосомных aberrаций с применением FISH-технологии были выбраны для проведения генетического скрининга лиц, подвергшихся облучению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС.

Цитогенетические исследования: анализ нестабильных хромосомных aberrаций

Наблюдение за состоянием хромосомного комплекса лимфоцитов периферической крови ЛПА было начато в 1992 г. Всего были обследованы 595 ЛПА, принимавших участие в ликвидационных работах в зоне аварии в 1986–1990 г. Время пребывания в аварийной зоне составило от 1 нед до нескольких месяцев (в среднем, 125 ± 17 дней). Документально дозы облучения были зарегистрированы для 70% обследованных. Большинство из них получили дозы до 25 сГу, но 30 обследованных получили дозы от 25,1 до 1 сГу. Таким образом, средняя доза облучения составила $20,2 \pm 0,10$ сГу для ликвидаторов, работавших на станции в 1986 г., $13,4 \pm 1,70$ сГу – для тех кто работал на станции в 1987 г., и $5,2 \pm 0,9$ сГу – для тех кто работал в 1988–1990 г. Были обследованы 68 лиц группы сравнения сходного возраста и состояния здоровья, но не имевших контактов с ионизирующими излучения в анамнезе.

В результате анализа хромосомных aberrаций у 84% обследованных были выявлены различные типы нарушений, свидетельствующие о воздействии генотоксических факторов эндогенной и экзогенной природы. Так, у 57% обследованных были обнаружены цитогенетические радиационные маркеры – дицентрические, трицентрические, кольцевые хромосомы (рис.4.6, А), а также атипичные хромосомы (рис.4.6, Б), индуцированные действием ионизирующих излучений. У 20% пациентов были обнаружены хроматидные обмены – маркеры химических воздействий (рис. 4.6, В). У 16% обследованных были выявлены клетки со множественными нарушениями генетического аппарата, которые характерны для острого периода облучения (рис.4.6, Г). Более того, анализ полученных результатов демонстрирует нарастание количества генетических нарушений у пациентов по сравнению с результатами многолетнего мониторингового наблюдения за группой ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, полученными в лаборатории в предыдущие годы. Ранее было установлено, что 27,3% ЛПА имели хромосомные маркеры, но 28 лет спустя количество ЛПА с маркерами возросло до 48,8%. Результаты цитогенетического исследования представлены в табл. 4.4. Таблица демонстрирует повышенный уровень различных типов хромосомных aberrаций по сравнению с группой сравнения. Повышенный

уровень радиационных маркеров (дицентрических и кольцевых хромосом) был выявлен даже спустя многие годы после облучения. Более того, статистический анализ продемонстрировал корреляционную зависимость частоты дицентриков, определенную через 6–21 год после участия в ликвидационных работах ($r=0,82$, $p<0,05$).

Ликвидаторы были разделены на несколько групп в зависимости от интервала времени между цитогенетическим обследованием и облучением. На рис. 4.7 и 4.8 представлена динамика изменений частоты различных типов хромосомных aberrаций. Было выявлено, что частота хроматидных обменов не менялась в зависимости от времени, однако общее количество хромосомных aberrаций, парных фрагментов, хроматидных фрагментов и радиационных маркеров подвержены влиянию времени [Wilks $\lambda=0,71$, $F(84, 2715,2)=2$, $p<0,001$].

Полученные результаты по оценке генетического статуса пациентов, подвергшихся действию ионизирующей радиации вследствие Чернобыльской аварии с помощью хромосомных aberrаций, свидетельствуют о необходимости мониторингового наблюдения за состоянием здоровья пациентов, в особенности пациентов с наличием хромосомных нарушений, так как, несмотря на длительный период времени после облучения, с частотой, превышающей контрольные значения, выявляются радиационные маркеры, а также и другие нарушения, связанные с риском развития онкологических заболеваний.

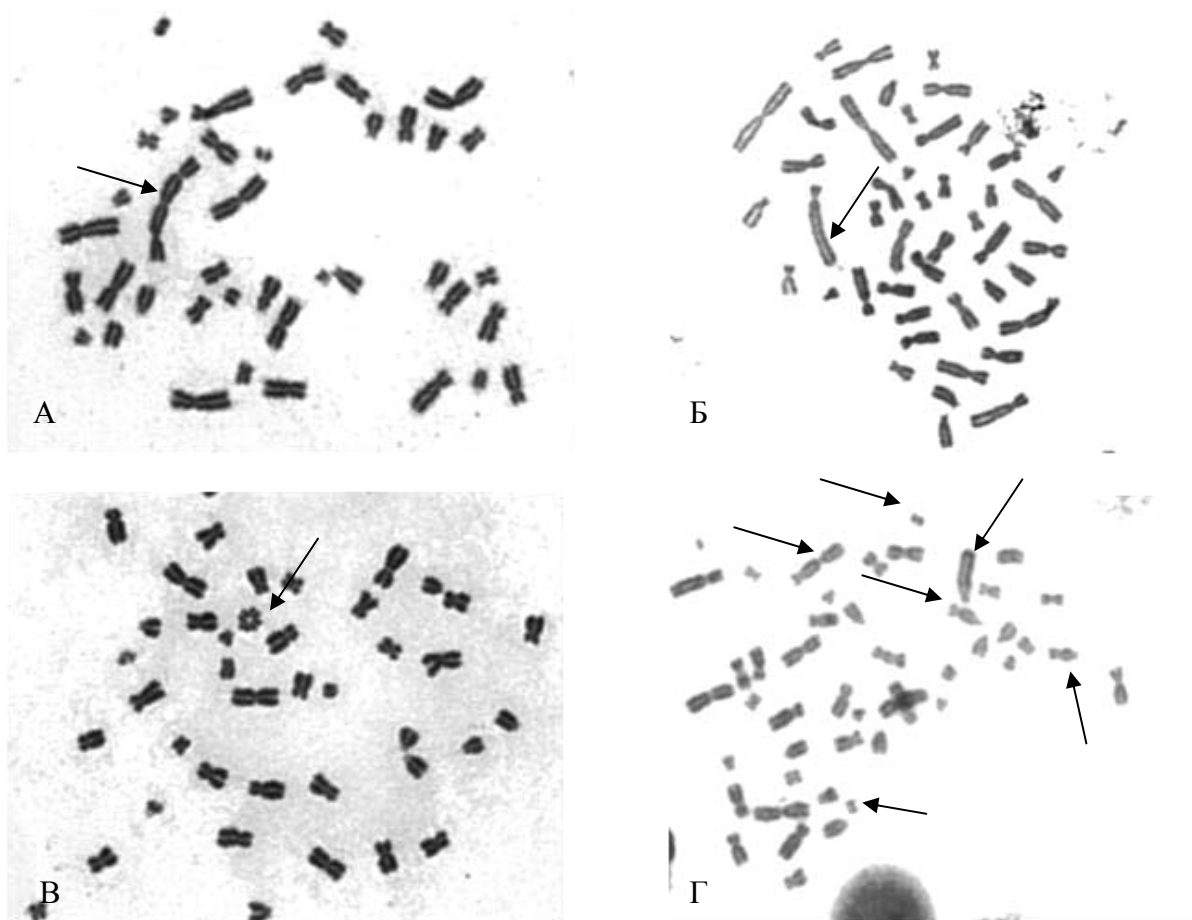


Рис. 4.6. Различные типы хромосомных aberrаций, выявленные при выполнении цитогенетического обследования ЛПА на Чернобыльской АЭС.

А – цитогенетический маркер радиационного воздействия – трицентрическая хромосома;
 Б – Атипичная хромосома; В – хроматидный обмен; Г – клетка со множественными перестройками хромосом – три дицентрические хромосомы, атипичная хромосома, парные фрагменты.

Частота и типы хромосомных aberrаций у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде времени после облучения и в группе сравнения

Частота (%)	Группа сравнения (n=68)	ЛПА на ЧАЭС (n=595)
Хромосомные aberrации	1,96±0,21	2,82±0,10*
Хроматидные фрагменты	1,59±0,18	1,70±0,09
Хроматидные обмены	0,01±0,01	0,13±0,01***
Парные фрагменты	0,29±0,05	0,69±0,04***
Дицентрики кольца	0,04±0,02	0,21±0,02***
Атипичные хромосомы	0,05±0,02	0,10±0,02

Статистические различия на уровне: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

ЧАСТОТА ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ, ХРОМАТИДНЫХ И ХРОМОСОМНЫХ ФРАГМЕНТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ВРЕМЕНИ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ
(SE± 95% доверительный интервал)

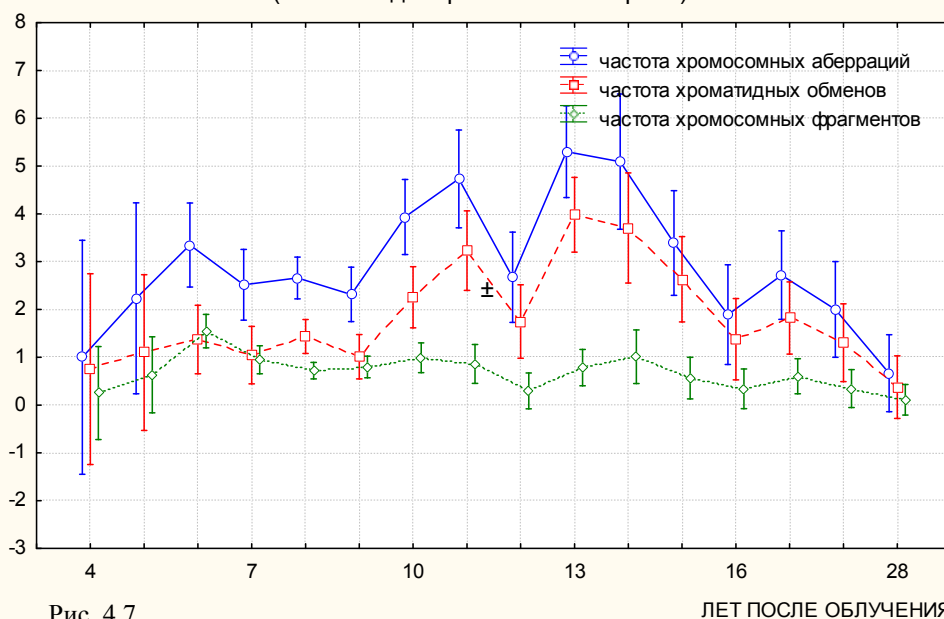


Рис. 4.7.

ИЗМЕНЕНИЯ ЧАСТОТЫ ХРОМАТИДНЫХ ОБМЕНОВ И РАДИАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ
(SE±95% доверительный интервал)

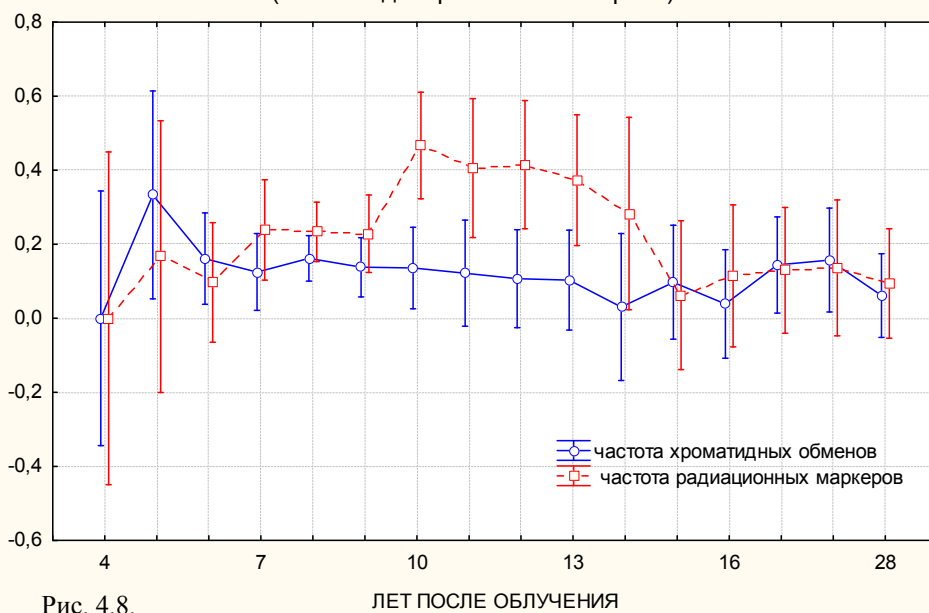


Рис. 4.8.

Молекулярно-цитогенетические исследования: FISH- диагностика стабильных хромосомных aberrаций

Память об имевшем место радиационном 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 молекулярно-цитогенетическая технология, основанная на применении флюоресцентной гибридизации *in situ* – FISH. При использовании этой технологии интересующие исследователя хромосомы (чаще всего 2 или 3 пары) окрашиваются разноцветными флюоресцентными ДНК-зондами. Обмены (транслокации) между этими хромосомами и всеми остальными четко визуализируются благодаря разноцветным сочетаниям участков хромосом.

В основу метода восстановления дозы облучения положена идентичность биологических эффектов ионизирующих излучений – кривых доза–эффект, изучаемых в системах *in vitro* и *in vivo*. Дозовые кривые зависимости частоты стабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови, полученные в эксперименте для различных видов излучений, позволяют восстановить дозу облучения у пострадавших. На частоту транслокаций влияет 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.

FISH-диагностика стабильных нарушений была выполнена у 40 ЛПА спустя 27 лет после участия в ликвидационных работах. Исследование выполнялось в соответствии с медицинской технологией «Биологическая индикация радиационного воздействия на организм человека с использованием цитогенетических методов», утвержденной Федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения – Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 16 февраля 2007 г. № ФС-2007/015-у. В процессе выполнения исследования у 22,5% обследованных (9 человек) были выявлены aberrации стабильного типа – транслокации (рис. 4.9, А, Б, В, цветная вкладка) с частотой, превышающей возрастные контрольные показатели более 10 транслокаций на 1000 клеток. Это позволило провести биологическую ретроспективную цитогенетическую дозиметрию и определить дозу облучения для данных пациентов. Восстановленные биологические дозы находились в пределах от 14 до 34 сГу, средняя доза составила 24,25 сГу. Показатели по стабильным aberrациям у остальных пациентов соответствовали контрольным значениям (частота транслокаций составляла от 0 до 10 транслокаций на 1000 клеток), однако у 35% из них были выявлены радиационные маркеры (рис. 4.9, Г, цветная вкладка), у 9% – мультиабберрантные клетки, наличие которых связывают с инкорпорацией радиоактивных материалов (рис. 4.9, Д, цветная вкладка). Таким пациентам, «носителям» мультиабберрантных клеток, для исключения наличия инкорпорированных радиоактивных материалов рекомендуется проведение оценки внутреннего излучения с использованием спектрометров излучений человека.

В связи с тем, что FISH-диагностика стабильных нарушений позволяет выявлять нарушения, появление которых связано с наличием онкологических заболеваний, этот метод оценки генетического статуса может быть использован для выявления лиц, нуждающихся в дальнейшем наблюдении. Так, в ходе исследования были выявлены 2 пациента с высокими показателями различных типов нарушений хромосомного комплекса. У одного из них диагностирована лимфома, другой – нуждается в дальнейшем обследовании и наблюдении.

Молекулярно-цитогенетические исследования: FISH- диагностика онкологических заболеваний

В основе процесса малигнизации лежат генетические нарушения, поэтому регистрация первичных изменений генетического набора клеток представляет собой способ самой ранней диагностики онкологических заболеваний и предраковых состояний. Выявление ранних маркеров, связанных с риском развития онкозаболеваний, является важным этапом в профилактике и своевременном лечении 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.

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. Выявление цитогенетических нарушений в неделящихся клетках (интерфазных ядрах) стало возможно только с появлением молекулярно-генетической технологии FISH. Развитие этой технологии 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 случае интерфазного FISH-исследования используются меченные флюоресцентными красителями ДНК-зонды, специфичные для определенных участков хромосом: для центромерных районов или уникальных последовательностей хромосом, что позволяет выявлять числовые или структурные хромосомные аномалии. В процессе малигнизации может происходить как увеличение, так и утрата количества генетического материала, или его рекомбинация, что выражается в изменении числа и, в некоторых случаях, цвета флюоресцентных 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 выбирают соответствующую тактику лечения больного.

Молекулярно-генетическая диагностика генетически детерминированных заболеваний

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что возникновение различных заболеваний определяется не только возрастом, полом, условиями производственной деятельности, образом жизни, но и в значительной степени обусловлено генетическими особенностями индивидуума (Баранов В.С., 2009). Следовательно, перспективным является и оценка индивидуальных особенностей на уровне генотипа с целью диагностики наследственных заболеваний и выявления лиц с повышенным риском развития соматических и онкологических заболеваний для проведения адресных профилактических мероприятий.

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 (Кеное А.Д. et al., 2008).

В результате многолетнего наблюдения за состоянием здоровья ликвидаторов была выявлена высокая распространенность метаболического синдрома, составляющая до 75% среди пациентов кардиологического стационара. Учитывая тот факт, что метаболический синдром является интегральным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, проведено комплексное изучение генетических особенностей пациентов с метаболическим синдромом. На модели 6 генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний – ACE, MTHFR, PPARG2, LPL, AT2R1, ApoE – у ЛПА установлены ассоциации лабораторных и инструментальных признаков с предрасполагающими генотипами и аллелями изученных генов. Выявлена зависимость тяжести

метаболического синдрома у ЛПА от числа предрасполагающих генотипов и аллелей. Установлено, что более тяжелое течение метаболического синдрома у ЛПА на Чернобыльской АЭС наблюдается в случае носительства 4 и 5 неблагоприятных генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний, а также у лиц, гомозиготных по двум неблагоприятным аллелям (DD-генотип гена ACE и TT-генотип полиморфного маркера C677T гена MTHFR). Эти результаты позволили включить молекулярно-генетическое тестирование в перечень исследований для формирования групп риска развития метаболического синдрома и раннего выявления признаков метаболического синдрома (Племянникова Е.В., 2011).

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). Во ВЦЭРМ 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.

Проводился анализ наиболее клинически значимых и часто встречающихся мутаций в генах, контролирующих фолатный обмен и влияющих на уровень гомоцистеина: MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза), полиморфизм C677T и A1298C, MTR (витамин B₁₂-зависимая метионин-синтетаза) полиморфизм A2756G, MTRR (метионин-синтаза редуктаза), полиморфизм A66G.

Гомоцистеин – продукт метаболизма аминокислоты метионина, обладает токсическими свойствами и в норме не накапливается в организме, поскольку может превращаться обратно в метионин с помощью витаминов группы В. Однако при патологиях (мутациях) в генах фолатного обмена данное превращение затруднено что может приводить к накоплению гомоцистеина (гипергомоцистеинемии), с одной стороны – увеличивает хромосомную ломкость и уменьшает хромосомную стабильность, а с другой – приводит к увеличению концентрации гомоцистеина. Помимо увеличения нестабильности хромосомного комплекса клеток, данное состояние опасно тем, что, накапливаясь в организме, гомоцистеин повреждает сосудистые стенки, и на месте этих повреждений образуются атеросклеротические бляшки, что может привести к тромбозу или разрыву сосуда. Наиболее серьезными осложнениями гипергомоцистеинемии являются инсульты и инфаркты. Показана связь мутаций генов фолатного цикла с такими онкозаболеваниями, как колоректальная аденома, рак молочной железы и яичника, лейкозы. Однако, зная о наличии мутаций в генах фолатного обмена, можно заранее подобрать оптимальную индивидуальную терапию, которая поможет эффективно снизить уровень гомоцистеина и риск развития заболеваний и осложнений.

Диагностика полиморфизма генов, принимающих участие в метаболизме фолатов, выполненная среди лиц, пострадавших в результате Чернобыльской аварии, выявила, что только 12% обследованных не имеют мутаций в исследованных генах. Все остальные пациенты характеризуются различными комбинациями полиморфных вариантов исследованных генов и, следовательно, могут нуждаться в индивидуальной терапии по коррекции уровня гомоцистеина.

Важной, с точки 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. Во 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 (ТА)₇ гена UGT1A1.

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». 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 (СYP2С19) – 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 СYP2С19 влияют на эффективность работы фермента. В зависимости от генетически детерминированного типа метаболизма эффективность применения стандартных доз ИПП у больных может значительно варьировать: СYP2С19 – нормальные гомозиготы – демонстрируют наиболее низкий уровень ответа на применение ИПП, СYP2С19 – гетерозиготы – промежуточные и СYP2С19 – 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 СYP2С19. Анализ полученных данных показал, что абсолютное большинство ликвидаторов нуждаются 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 СYP2С9).

Таким образом, программа генетического скрининга, выполняемая среди лиц, подвергшихся облучению в результате Чернобыльской аварии, позволит оценить биологическую дозу ионизирующих излучений у пациентов, выявить лиц с риском развития негативных последствий для здоровья при воздействии радиации, в случае необходимости провести раннюю диагностику онкологических заболеваний, профилактические мероприятия, минимизирующие риск развития заболеваний.

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.

Литература

- Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – Спб., 2009. – 528 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. и др. Факторы риска тромботических осложнений и прогноз у больных с хронической формой ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2009. – №11. – С.4–10.
- Использование цитогенетической дозиметрии для обеспечения готовности и реагирования при радиационных аварийных ситуациях. МАГАТЭ ВЕНА. – 2014 – 251с.
- Капустин С.И., Салтыкова Н.Б., Дрижун Ю.С. и др. Молекулярные основы предрасположенности к венозному тромбоземболизму: 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.
- Племянникова Е.В. Метаболический синдром у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2011. – 167 с.
- Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. – М.: МИА, 2004. – 304 с.
- Слозина Н.М., Никифоров А.М., Неронова Е.Г. и др. Молекулярно-цитогенетическая диагностика рака мочевого пузыря // Биомед. Жур. Medline.ru. – 2007. – Т 8. – С. 268–282.
- Bonatti S., Norppa H., Ceppi M. et al. 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. et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and encephalopathy in Chernobyl cleanup workers // Europ. J. of Neurology. – 2008. – Vol.16. – P. 95–100.

4.4. ОЦЕНКА МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА МЕТОДОМ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

Результаты эпидемиологического анализа состояния здоровья граждан, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (Астафьев О.М. и др., 2011), свидетельствуют о том, что болезни органов пищеварения в структуре заболеваемости составляют 11 %.

Злокачественные заболевания желудочно-кишечного тракта составляют 38 % от всех злокачественных заболеваний у данной категории граждан.

Отдаленная радиационная патология пищеварительного тракта может развиваться в результате воздействия внешних источников радиации и инкорпорации радионуклеидов, для которых ЖКТ является одним из важнейших путей поступления и экскреции из организма. В тонком кишечнике есть активно делящиеся клетки, являющиеся родоначальниками (стволовыми) для всех функционирующих клеток крови и клеток тонкого кишечника. При дозе 45 сГр осложнения составляют 1–5%, при дозах 50–60 сГр – до 60 %. При дозах 30 сГр наступает атрофия слизистой оболочки, нарушается адсорбция витамина В₁₂. У лиц, подвергающихся низкоинтенсивному профессиональному облучению, развиваются отчетливые дисбиотические изменения, заключающиеся в снижении количества анаэробных микроорганизмов (бактероидов, пептострептококков, фузобактерий, лакто- и бифидофлоры).

По данным ряда авторов (Бацков С.С., Старосельская Н.А., Пронина Г.А., 2011), функциональные заболевания кишечника у этих лиц составляют 37%, а в 51% случаев выявлены признаки воспаления слизистой толстой кишки. Авторами сделан вывод о более выраженных воспалительных изменениях слизистой толстой кишки при незначительной клинической симптоматике и более частом выявлении синдрома избыточного бактериального роста. Эти данные свидетельствуют об актуальности определения микробиоты кишечника с помощью самой современной технологии.

Одним из последствий любых стрессовых воздействий на организм человека является нарушение обмена веществ в организме как следствие изменений микрофлоры кишечника и ассоциированной с ними проницаемости кишечной стенки. В результате возникает диспропорция в поступлении биологически активных веществ, продуцируемых микроорганизмами, в организм хозяина и нарушение нормального функционирования его органов. Последствия могут быть патологическими, поскольку от микробиоты кишечной стенки зависит продукция более половины необходимых для человека витаминов, ферментов, факторов, сигнальных молекул, медиаторов и других гормоноподобных соединений, требуемых для обеспечения метаболизма и репродукции его собственных клеток и систем – иммунной, нервной, эндокринной и др. Пептидогликан клеточных стенок грамположительных микроорганизмов (они составляют абсолютное большинство пристеночной микробиоты кишечника человека) активно участвует в регуляции иммунного статуса хозяина на местном и системном уровнях. Считается, что именно микрoэкологические изменения в организме хозяина являются запускающим механизмом подавляющего большинства патологических процессов, и существует столько вариантов дисбаланса микробиоценозов человека, сколько известно нозологических форм заболеваний (Шендеров Б.А., 1998).

Поэтому микрoэкологический статус человека, точнее, поддержание его гомеостаза, является необходимым условием стабильного функционирования всех его органов и систем. Соответственно, одним из первых этапов в реабилитации людей, переживающих экстремальные ситуации в силу особенностей своих профессий (спасатели, пожарные, участники боевых действий, ликвидаторы последствий аварий и чрезвычайных ситуаций и другие), должен быть контроль и восстановление микробиоценоза, если он оказался нарушенным.

Применяемые сегодня в клинической практике методы определения микрoэкологического статуса, а также диагностики инфекций имеют определенные ограничения и недостатки. Например, существенным недостатком классического бактериологического исследования, помимо дороговизны и длительности (7–10 дней), является невозможность оценить роль некультивируемых микроорганизмов в инфекционно-воспалительном процессе, прежде всего – анаэробов. Используемый в качестве дополнительного к классическому иммуносерологический метод является непрямым, поскольку выявляет не возбудителя, а иммунный ответ на него, который может иметь индивидуальные вариации. Известные молекулярно-биологические методы, при несомненных преимуществах – прямое определение возбудителя, высокие специфичность и чувствительность, универсальность, скорость, возможность диагностики хронических и латентных инфекций – имеют такие серьезные недостатки, как частые ложноположительные результаты и невозможность адекватной количественной оценки (Persing, 1991; Fenollar et al., 2006; Михайлова Д.О. и др., 2008).

Из всего вышесказанного вытекает очевидная востребованность в надежном количественном экспресс-методе диагностики дисбактериозов и определения возбудителей инфекции.

Таким методом является хемодифференциация микроорганизмов с помощью газовой хроматографии (ГХ-МС), основанная на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов). Этот метод, как

медицинская технология, позволяет не только проводить мониторинг этих соединений в образцах, но также и рассчитывать численность микроорганизмов того или иного таксона в образце. В этом принципиальное отличие метода, придающее ему качественно новое свойство – возможность разложения суперпозиции всего пула микробных маркеров, что позволяет оценить вклад от каждого из сотен видов микроорганизмов, присутствующих, например, в фекалиях (Luckey, 1987; Suau et al., 1999).

Предлагаемый метод газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХ-МС), позволяет детектировать в исследуемых образцах маркеры, компоненты клеток широкого спектра микроорганизмов нормальной и патогенной микробиоты человека. Метод ГХ-МС обеспечивает возможность детектировать одновременно множество маркеров микроорганизмов при проведении анализа одного образца. Внедрение ГХ-МС позволяет сократить время и стоимость исследования, минуя стадии повторных пересевов первичных колоний и тестовых ферментаций, которые особенно сложны, трудоемки и длительны для анаэробов. Метод позволяет не только определять маркерные вещества (жирные кислоты, альдегиды, спирты и стерины) в чистых культурах микроорганизмов, выделенных из клинического материала (Вейант Ф. и др., 1999), но и выявлять и количественно определять состав микробного сообщества, который кроется за набором маркеров конкретной пробы (Осипов Г.А., Демина А.М., 1996; White, 1988).

В 2010 г. Росздравнадзором разрешено его применение в качестве новой медицинской технологии «Оценки микрoэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» на территории Российской Федерации (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010 г. Авторы: академик РАМН В.М. Баранов, д-р биол. наук Г.А. Осипов, д-р мед. наук Л.Н. Мухамедиева, д-р мед. наук проф. Н.В. Белобородова, А.А. Пахомова, д-р мед. наук В.К. Ильин, канд.биол. наук Т.А. Родионова).

При обследовании пациентов с подозрениями на изменение микрoэкологического статуса (кишечные или кожные проблемы, аллергия, сепсис, лихорадка неясного генеза и пр.) выявлены следующие типы изменений нормальной микробиоты организма пациентов:

- избыточный рост микроорганизмов, общий или частичный;
- тотальный дефицит;
- разнополярные изменения отдельных составляющих микробиоты;
- появление нехарактерных для нормы групп микроорганизмов.

В рамках оказания специализированной медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях у 129 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (ЛПА) проведен забор 129 проб крови (оценка пристеночной микробиоты) и 30 проб фекалий (оценка просветной микробиоты). Содержание микробных маркеров в указанных пробах осуществляли методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Парное сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования микробных маркеров в крови

В норме общее количество микробных маркеров в крови должно находиться в диапазоне от 15 752 до 31 504 кл./г·10⁵, в том числе полезной микрофлоры – от 9013 до 18 029 кл./г·10⁵, условно-патогенной – не более 13 475 кл./г·10⁵, коэффициент отношения полезной микрофлоры к условно-патогенной составляет 1,34 (рис.4.11).

При исследовании пристеночной микробиоты у обследуемых ЛПА обнаружено, что среднее количество микробных маркеров в крови у 129 ликвидаторов находилось на уровне $43\ 825 \text{ кл./г}\cdot 10^5$ (в том числе полезной микрофлоры – до $19\ 353 \text{ кл./г}\cdot 10^5$, условно-патогенной – $24\ 472 \text{ клеток/г}\cdot 10^5$, а коэффициент их соотношения составлял 0,79).

Общее количество микробных маркеров в крови у обследуемых ЛПА находилось в пределах нормы (колебания от средних значений $\pm 20\%$) у 39 человек (30,2%), выше нормы – у 78 человек (60,5%) и ниже нормы – у 12 человек (9,3%) (рис. 4.10).

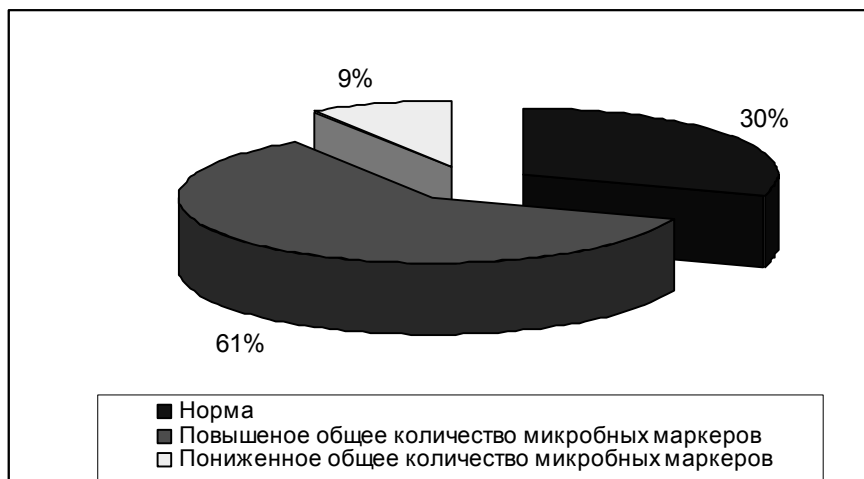


Рис. 4.10. Распределение ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по общему количеству микробных маркеров в крови.

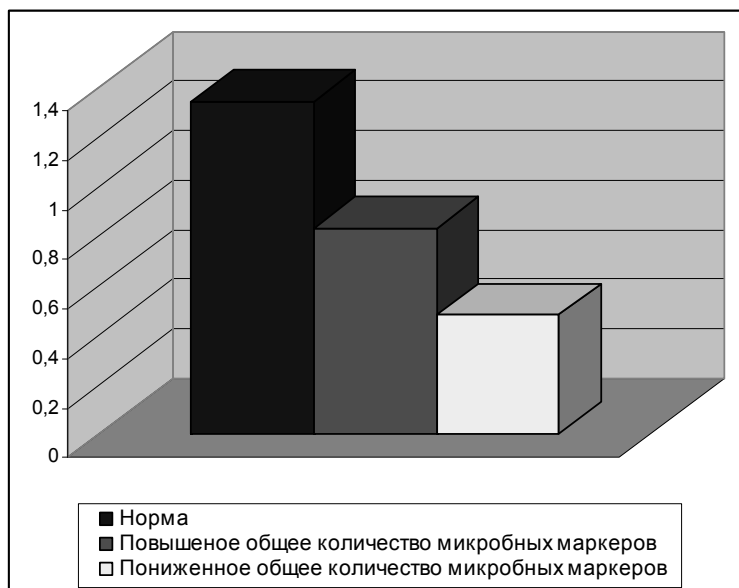


Рис. 4.11. Величина отношения количества микробных маркеров полезной микрофлоры к количеству микробных маркеров условно-патогенной микрофлоры у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в зависимости от общего количества микробных маркеров в крови.

Необходимо отметить, что у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным общим количеством микробных маркеров в крови (12 проб) наблюдалось двукратное снижение количества микробных маркеров полезной микрофлоры на фоне сходным с нормой количеством условно-патогенной флоры (коэффициент их соотношения был равен 0,48) (рис. 4.11). Изменился количественный и качественный состав пристеночной

микробиоты. Так, по сравнению с нормой отмечалось снижение количества микробных маркеров полезной микрофлоры *Eubacterium/ Cl. Coccoides* и *Bifidobacterium* в 1,8-2 раза на фоне некоторого компенсаторного увеличения микробных маркеров *Propionibacterium/Cl. Subterminale* и *Lactobacillus* на 50 и 70% соответственно (рис. 4.12, 4.13).

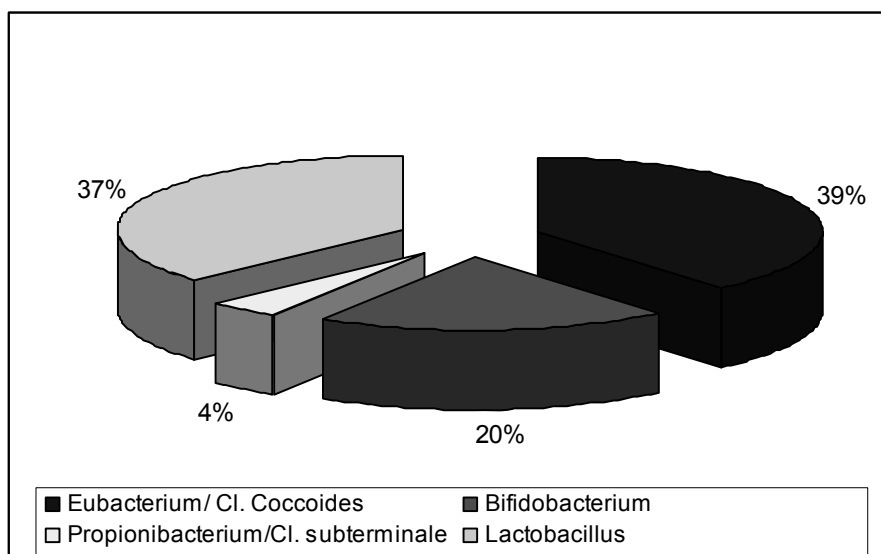


Рис. 4.12. Состав микробных маркеров полезной микрофлоры в норме в крови.

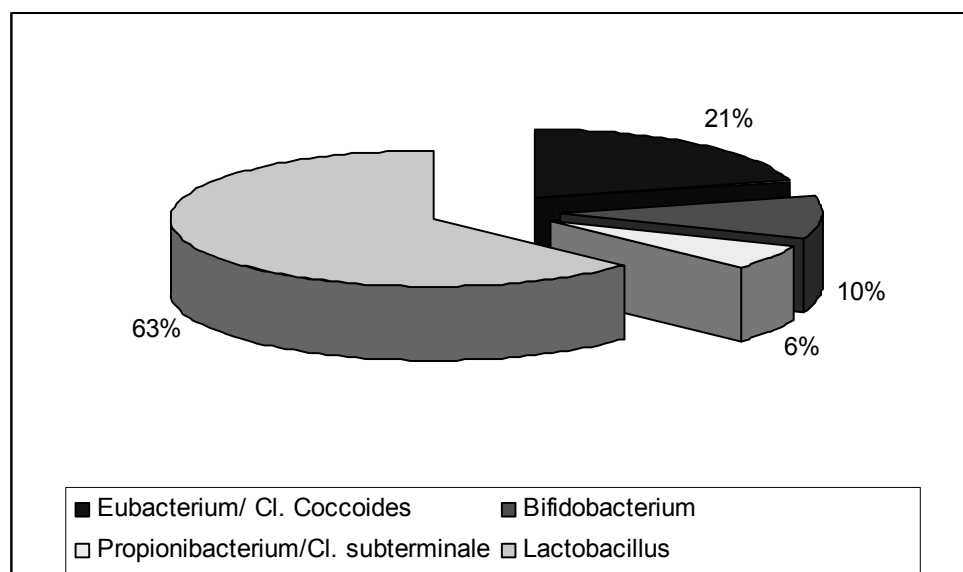


Рис. 4.13. Состав микробных маркеров полезной микрофлоры у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным общим количеством микробных маркеров в крови.

Отмечалось увеличение количества микробных маркеров условно-патогенной микробиоты *Streptococcus (оральные)* в 10 раз, *Nocardia, 14:1d11* – в 8,5 раз, *Clostridium hystolyticum* – в 4 раза, *Streptomyces* – в 3 раза, *Clostridium ramosum* и *Propionibacterium jensenii* – в 2 раза, *Nocardia asteroides* – в 1,5 раза при сниженном количестве микробных маркеров, *Actinomyces viscosus* – в 4 раза, *Herpes* – в 2 раза и остальных представителей условно-патогенной флоры – в 4 раза (табл. 4.6, рис. 4.14–4.17).

Микробные маркеры условно-патогенной и патогенной микрофлоры в крови у ЛПА на ЧАЭС

№ п/п	Условно-патогенная и патогенная микрофлора	Показатель микробных маркеров, п (%), г · 10 ⁵		
		ЛПА		
		Низкий (1) (n=12)	нормальный (2) (n=130)	высокий (3) (n=78)
Грамположительные кокки аэробные или факультативные				
1	Streptococcus (оральные)	2522 (17,0)	249 (1,8)*	3154 (10,8)**
2	Staphylococcus intermedius	791 (5,3)	756 (5,6)	1389 (4,8)**
3	Streptococcus mutans	177 (1,2)	229 (1,7)*	367 (1,3)**
Анаэробы				
4	Clostridium histolyticum	396 (2,7)	95 (0,7)*	1080 (3,7)**
5	Clostridium ramosum	4197 (28,4)	2000 (14,8)*	7262 (24,9)**
6	Propionibacterium jensenii	431 (2,9)	185 (1,4)*	1113 (3,8)**
7	Propionibacterium acnes	84 (0,6)	0*	155 (0,5)**
8	Actinomyces viscosus	305 (2,1)	1190 (8,8)*	1221 (4,2)
Грамположительные палочки аэробные или факультативные				
9	Nocardia, 14:1d11	2376 (16,1)	262 (1,9)*	4393 (15,1)**
10	Nocardia asteroides	731 (4,9)	448 (3,3)*	1457 (5)**
Грибы, вирусы и прочие				
11	Streptomyces	190 (1,3)	62 (0,5)*	343 (1,2)**
12	Herpes	797 (5,4)	1648 (12,2)*	2929(10,1)**
13	Микр грибы, кампестерол	0	842 (6,2)*	82 (0,3)**
14	Микр грибы, ситостерол	0	384 (2,8)*	61 (0,2)**
Остальные				
15	Остальные	1762 (12,1)	4835 (38,0)*	4123 (14,1)**
Общее количество		14 792 (100)	13 765 (100)	29 129 (100)**

* Различия с группой 1 p<0,05;

** Различия с группой 2 p<0,05

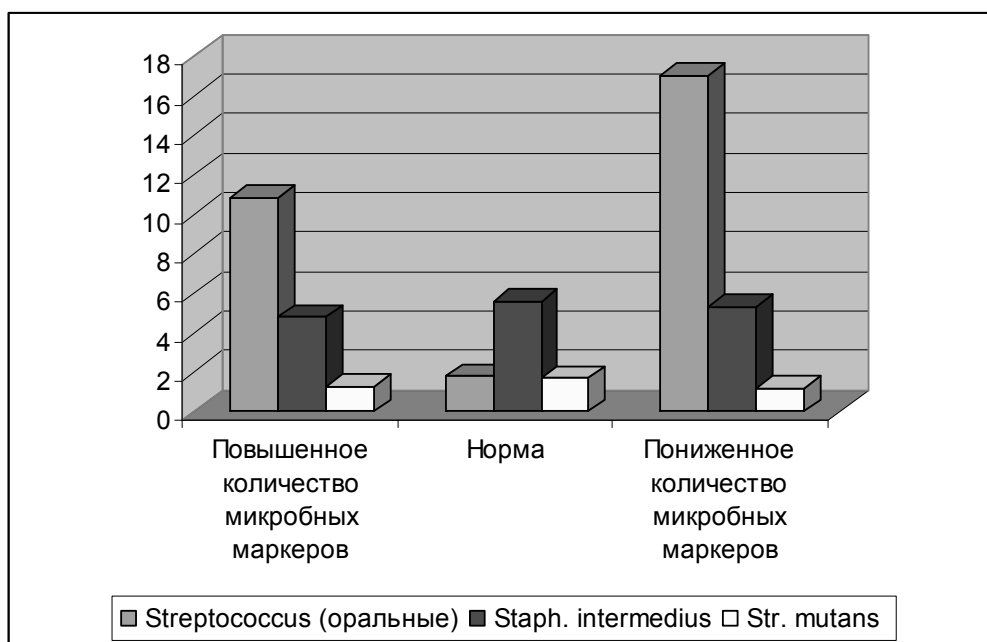


Рис. 4.14. Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры [грамположительные кокки аэробные или факультативные] у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным и повышенным общим количеством микробных маркеров в крови.

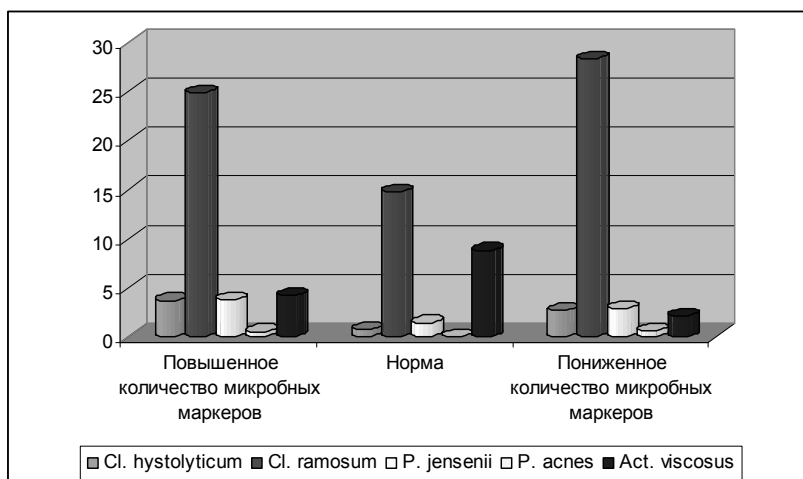


Рис. 4.15 Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры (анаэробы) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным и повышенным общим количеством микробных маркеров в крови.

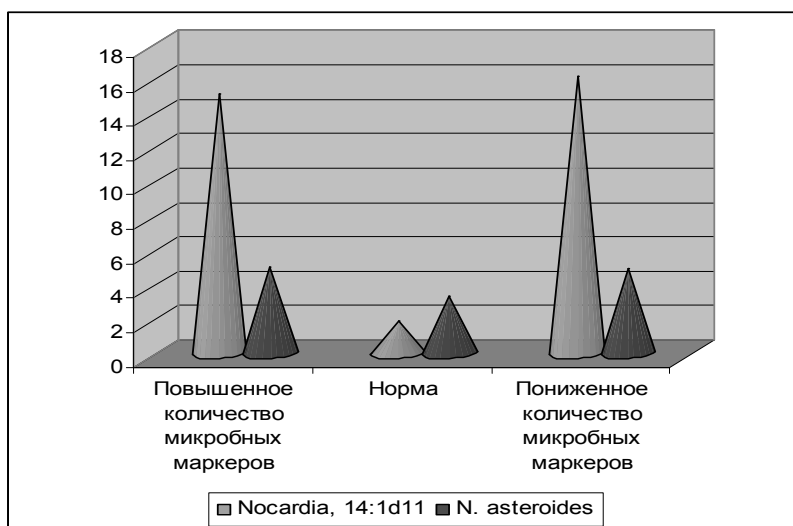


Рис. 4.16. Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры [грамположительные палочки аэробные или факультативные] у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным и повышенным общим количеством микробных маркеров в крови.

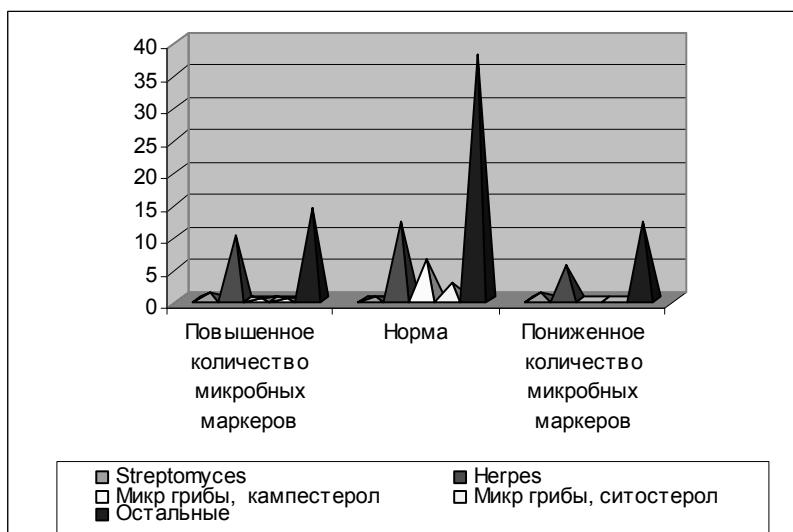


Рис. 4.17. Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры [грамположительные кокки аэробные или факультативные] у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным и повышенным общим количеством микробных маркеров в крови.

Необходимо отметить, что у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с повышенным общим количеством микробных маркеров в крови (78 проб) выявлялось двукратное повышение количества микробных маркеров условно-патогенной флоры на фоне умеренного повышения на 34% количества микробных маркеров полезной микрофлоры (коэффициент их соотношения был равен 0,83 (см. рис.4.11). Изменился количественный и качественный состав пристеночной микробиоты. Так, на фоне незначительного снижения микробных маркеров полезной микрофлоры *Eubacterium/ Cl. Coccoides* и *Bifidobacterium* на 8–15% выявлялось увеличение в 2 раза микробных маркеров *Propionibacterium/Cl. Subterminale* (рис. 4.18).

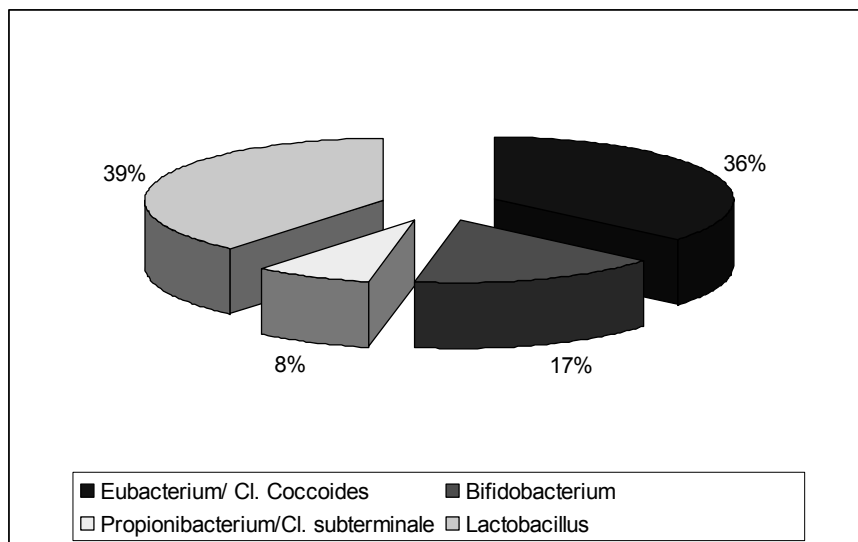


Рис. 4.18. Состав микробных маркеров полезной микрофлоры у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с повышенным общим количеством микробных маркеров в крови.

Отмечалось увеличение количества микробных маркеров условно-патогенной микробиоты *Nocardia, 14:1d11* в 8 раз, *Streptococcus (оральные)* – в 6 раз, *Clostridium histolyticum* – в 5 раз, *Streptomyces* и *Propionibacterium jensenii* – в 3 раза, *Clostridium ramosum* – в 1,7 раза, *Nocardia asteroides* – в 1,5 раза при сниженном количестве микробных маркеров микр грибы (кампестерол) – в 21 раз, микр грибы (цитостерол) – в 14 раз, *Actinomyces viscosus* – в 2 раза, *Staphylococcus intermedius*, *Streptococcus mutans* и *Herpes* – в 1,2 раза и остальных представителей условно-патогенной флоры – в 3 раза (табл. 4.6, рис. 4.14–4.17).

Обращают на себя внимание кардинальные различия в составе и количестве отдельных микробных маркеров в крови у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с различным общим количеством микробных маркеров. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным общим количеством микробных маркеров обнаруживалось снижение маркеров *Eubacterium/ Cl. Coccoides*, *Bifidobacterium* в 2 раза и *Nocardia asteroides* – в 4 раза. В тоже время у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с повышенным общим количеством микробных маркеров выявлялось увеличение маркеров *Propionibacterium/Cl. Subterminale* – в 2 раза и *Nocardia asteroides* – в 1,5 раза и снижение маркеров микр грибы (кампестерол) – в 21 раз, микр грибы (цитостерол) – в 14 раз.

Результаты исследования микробных маркеров в фекалиях (просветная микробиота)

В норме общее количество микробных маркеров в фекалиях должно находиться в диапазоне от 135 261 до 270 523 кл./г·10⁵, в том числе полезной микрофлоры – от 28 453 до 56 907 кл./г·10⁵, условно-патогенной – не более 213616 кл./г·10⁵, коэффициент их соотношения равен 0,27.

Среднее количество микробных маркеров в 30 пробах фекалий у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС находилось на уровне 209 440 кл./г·10⁵, в том числе полезной микрофлоры до 68 636 кл./г·10⁵, условно-патогенной 140804 клеток/г·10⁵, коэффициент их соотношения равен 0,48 (рис. 4.19).

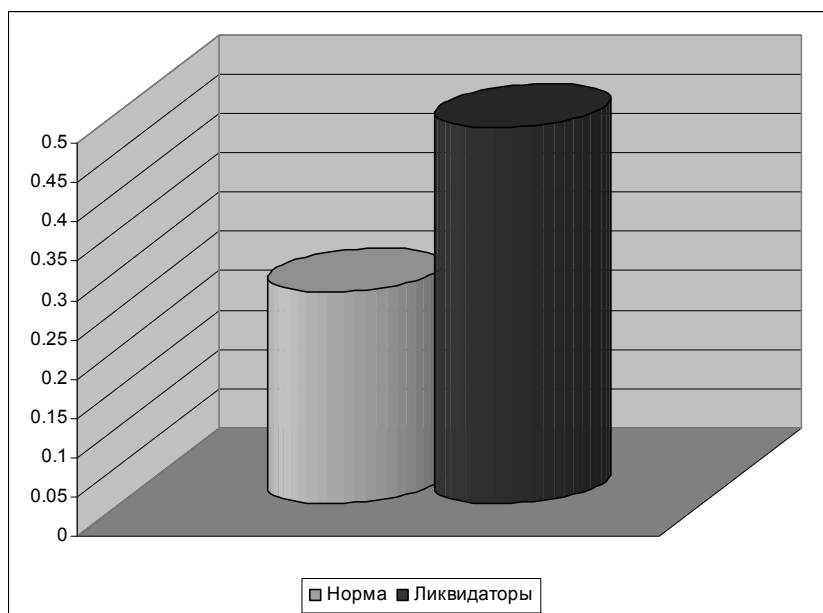


Рис. 4.19. Величина отношения количества микробных маркеров полезной микрофлоры к количеству микробных маркеров условно-патогенной микрофлоры у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в зависимости от общего количества микробных маркеров в фекалиях.

Общее количество микробных маркеров в фекалиях у обследуемых ЛПА находилось в пределах нормы (колебания от средних значений $\pm 20\%$) у 10 человек (33%) и ниже нормы – у 20 человек (67%) (рис. 4.20).

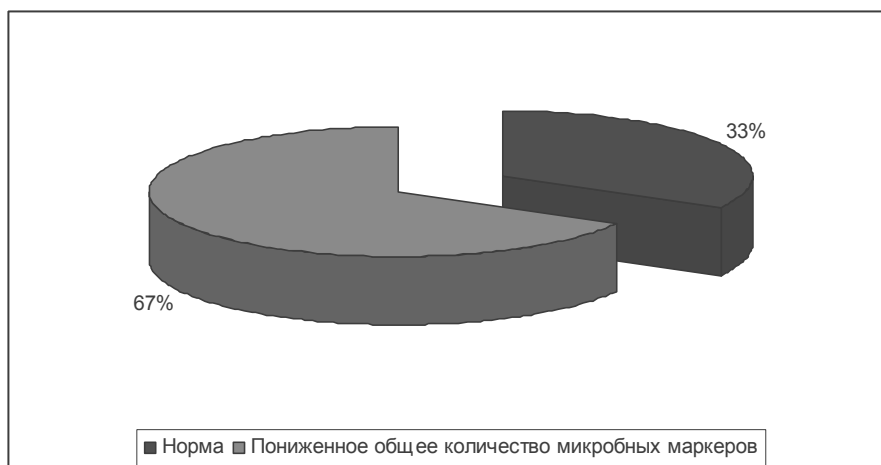


Рис. 4.20. Распределение ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по общему количеству микробных маркеров в фекалиях.

Обращает на себя внимание то, что у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в фекалиях выявлялось двукратное повышение количества микробных маркеров полезной микрофлоры (в основном за счет *Eubacterium/ Cl. Coccoides*) на фоне снижения условно-патогенной флоры (коэффициент их соотношения был равен 0,48). Изменился количественный и качественный состав полезной микробиоты. Так, на фоне снижения микробных маркеров полезной микрофлоры *Bifidobacterium* и *Propionibacterium/Cl. Subterminale* в 1,5–1,7 раза, а также *Lactobacillus* – в 3 раза, выявлялось увеличение в 3 раза микробных маркеров *Eubacterium/ Cl. Coccoides* (рис. 4.21, 4.22).

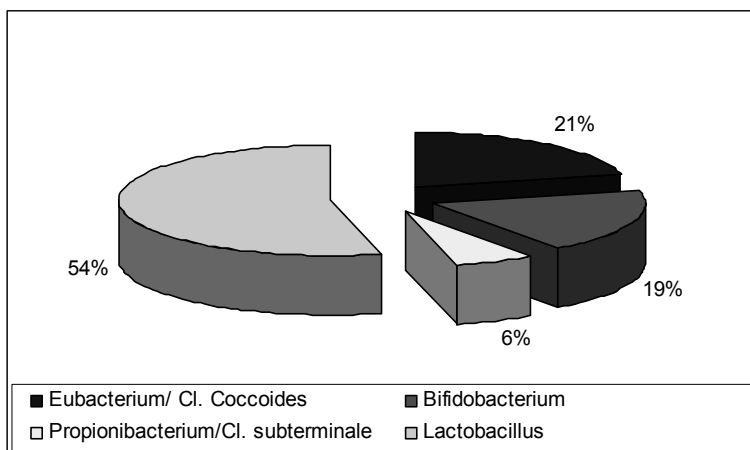


Рис. 4.21. Состав микробных маркеров полезной микрофлоры в норме в фекалиях.

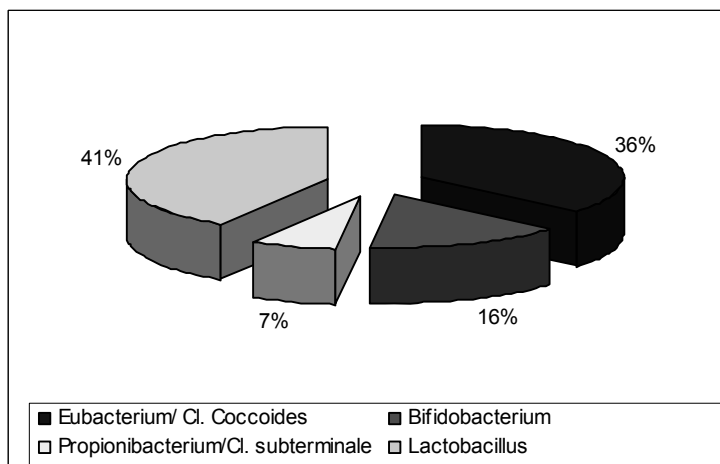


Рис. 4.22. Состав микробных маркеров полезной микрофлоры у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным общим количеством микробных маркеров в фекалиях.

Обнаруживалось увеличение количества микробных маркеров условно-патогенной микробиоты: грамположительные кокки аэробные или факультативные (*Streptococcus gr A*, *Staphylococcus intermedius*, *Streptococcus mutans*) – в 4-9 раз, *Streptomyces* – в 6 раз, *микр грибы*, *цитостерол* – в 4 раза, *Propionibacterium jensenii* – в 2 раза. Отмечалось выраженное увеличение микробных маркеров *Nocardia, 14:1d11* – в 80 раз, *Clostridium ramosum* – в 22 раза, *Herpes* – в 24 раза, *Nocardia asteroides* – в 11 раз. При этом выявлялось и снижение количества микробных маркеров *Clostridium perfringens* в 2,6 раза и *Eubacterium (метаболизм)* в 1,3 раза. Необходимо отметить отсутствие у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в фекалиях (менее 10^5) микробных маркеров *Clostridium propionicum* (табл. 4.7, рис. 4.23–4.26).

Таблица 4.7

Распределение отдельных микробных маркеров условно-патогенной микрофлоры у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным общим количеством микробных маркеров в фекалиях

№ п/п	Условно-патогенная и патогенная микрофлора	Показатель микробных маркеров, п (%), г · 10 ⁵	
		ЛПА	
		Низкий (1) (n=20)	Нормальный(2) (n=70)
Грамположительные кокки аэробные или факультативные			
1	<i>Streptococcus</i> гр А	5473 (3,9)	1691 (0,8)*
2	<i>Staphylococcus intermedius</i>	6088 (4,3)	2061 (1)*
3	<i>Streptococcus mutans</i>	2732 (1,2)	641 (0,3)*
Анаэробы			
4	<i>Clostridium histolyticum</i>	271 (0,2)	388 (0,2)
5	<i>Clostridium ramosum</i>	3116 (2,2)	0 (0,1)*
6	<i>Clostridium propionicum</i>	0 (0)	13942 (6,5)*
7	<i>Clostridium perfringens</i>	11124 (7,9)	44698 (20,9)*
8	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> гр.1	10656 (7,6)	15192 (7,1)
9	<i>Eubacterium</i> (метаболизм)	46315 (32,9)	93218 (43,6)*
10	<i>Propionibacterium jensenii</i>	12953 (9,2)	9725 (4,5)*
11	<i>Actinomyces viscosus</i>	1643 (1,2)	2769 (1,3)
Грамположительные палочки аэробные или факультативные			
12	<i>Nocardia</i> , 14:1d11	11188 (7,9)	7 (0,1)*
13	<i>Nocardia asteroides</i>	1479 (1,1)	108 (0,1)*
Грибы, вирусы и прочие			
14	<i>Streptomyces</i>	5602 (3,9)	1522 (0,7)*
15	Herpes	3344 (2,4)	0 (0,1)*
16	Микр грибы, кампестерол	651 (0,5)	1430 (0,7)*
17	Микр грибы, ситостерол	2115 (1,5)	888 (0,4)*
Остальные			
18	Остальные	16054 (11,4)	25336 (12)*
Общее количество		140804 (100)	213616 (100)

* Различия с нормой p<0,05

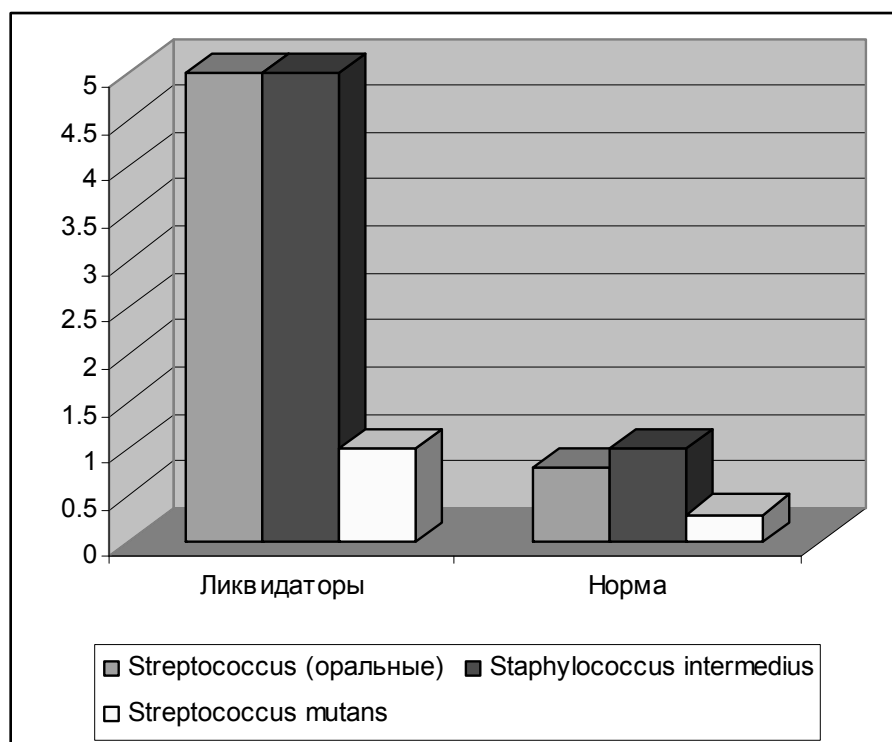


Рис. 4.23. Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры [грамположительные кокки аэробные или факультативные] у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным общим количеством микробных маркеров в фекалиях.

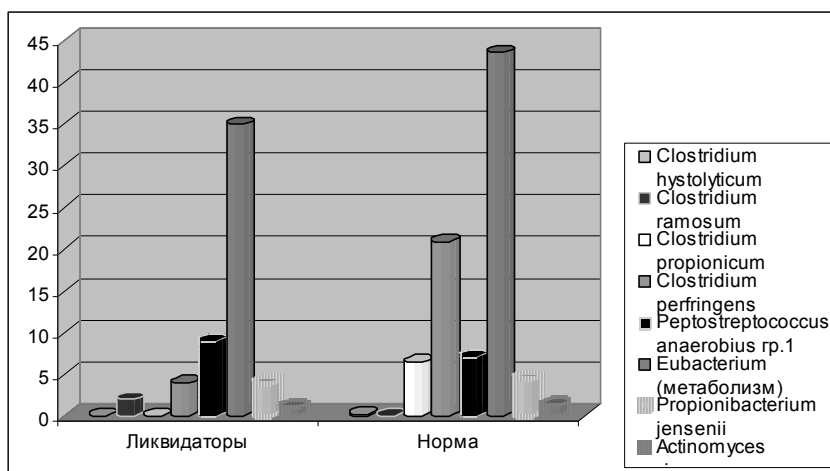


Рис. 4.24. Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры (анаэробы) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным общим количеством микробных маркеров в фекалиях.

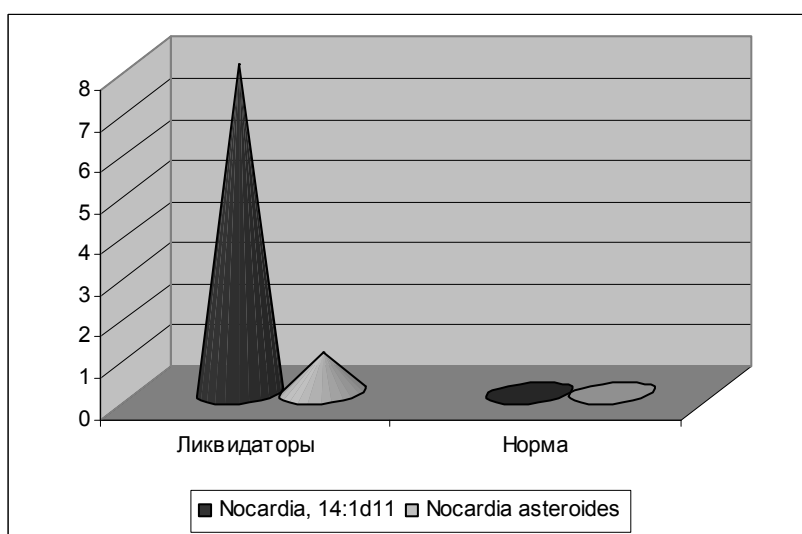


Рис. 4.25. Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры [грамположительные палочки аэробные или факультативные] у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным общим количеством микробных маркеров в фекалиях.

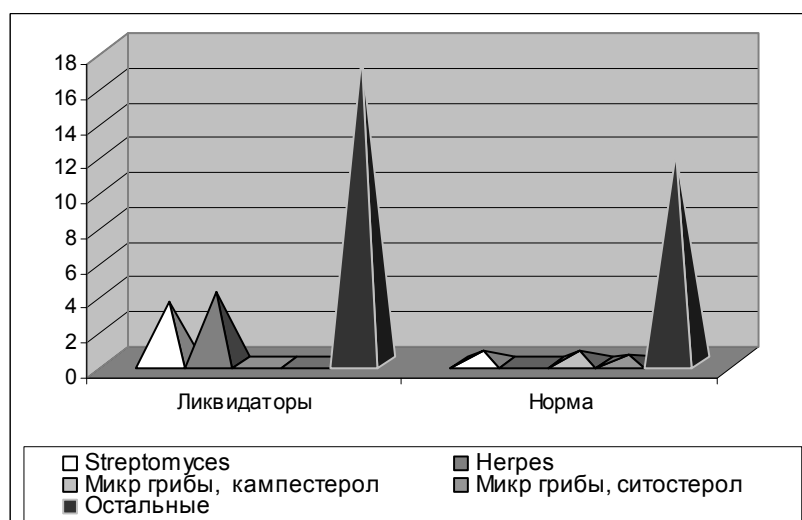


Рис. 4.26. Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры [грамположительные кокки аэробные или факультативные] у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным общим количеством микробных маркеров в фекалиях.

Результаты исследования микробных маркеров в крови и фекалиях у 30 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Общее количество микробных маркеров в крови у обследуемых ЛПА находилось в пределах нормы (колебания от средних значений $\pm 20\%$) у 14 человек (47%) и выше нормы – у 16 человек (53%). Общее количество микробных маркеров в фекалиях у обследуемых ЛПА находилось в пределах нормы (колебания от средних значений $\pm 20\%$) у 10 человек (33%) и ниже нормы – у 20 человек (67%).

В процессе исследования микробных маркеров установлено, что если у обследуемых ЛПА обнаруживалось повышенное общее количество микробных маркеров в крови, то, как правило, в фекалиях наблюдалось снижение их общего количества.

У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в крови (16 проб с повышенным общим количеством микробных маркеров) выявлялось двукратное повышение количества микробных маркеров *Propionibacterium/Cl. Subterminale* на фоне снижения *Lactobacillus* на 14%. В то же время, в фекалиях (20 проб с пониженным общим количеством микробных маркеров) обнаруживалось повышение микробных маркеров *Eubacterium/Cl. Coccoides* на 71% и снижение маркеров *Lactobacillus* – на 24 % (рис. 4.27).

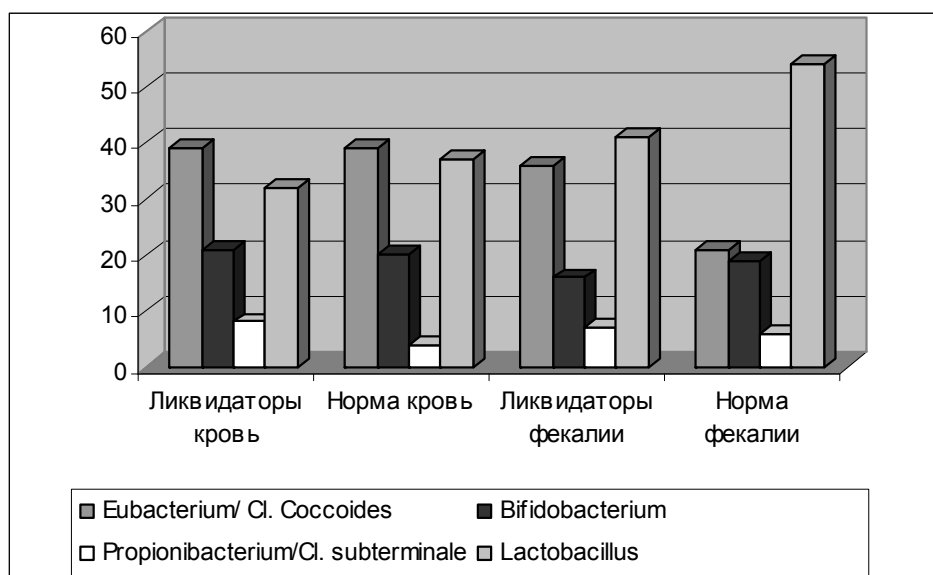


Рис. 4.27. Состав микробных маркеров полезной микрофлоры у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с повышенным общим количеством микробных маркеров в крови и пониженным общим количеством микробных маркеров в фекалиях.

В крови обнаруживалось увеличение количества микробных маркеров условно-патогенной микробиоты *Nocardia, 14:1d11* в 7,4 раза, *Streptococcus sp. A* – в 5 раз, *Clostridium histolyticum* и *Propionibacterium jensenii* – в 4 раза, *Clostridium ramosum* и *Streptomyces* – в 1,7 раза. При этом выявлялось и снижение количества микробных маркеров: *Actinomyces viscosus* в 1,8 раза, микр грибы (кампестерол) – в 7 раз, микр грибы (ситостерол) – в 5 раз, остальных маркеров условно-патогенной флоры – в 2,3 раза (табл. 4.8).

В то же время, в фекалиях обнаруживалось увеличение количества микробных маркеров условно-патогенной микробиоты: грамположительные кокки аэробные или факультативные (*Streptococcus sp. A, Staphylococcus intermedius, Streptococcus mutans*) – в 3–6 раз, *Streptomyces* – в 6 раз, остальных маркеров условно-патогенной флоры – в 1,5 раза. Отмечалось выраженное

увеличение микробных маркеров *Nocardia, 14:1d11* – в 80 раз *Clostridium ramosum* – в 20 раз, *Bacillus megaterium* – в 35 раз. Было обнаружено и снижение количества микробных маркеров *Clostridium perfringens* – в 5 раз и *Eubacterium (метаболизм)* – в 1,2 раза (табл. 4.8, 4.28-4.30).

Таблица 4.8.

Микробные маркеры условно-патогенной и патогенной микрофлоры в крови с повышенным общим количеством микробных маркеров и фекалиях с пониженным общим количеством микробных маркеров у ЛПА на ЧАЭС

№ п /п	Условно-патогенная и патогенная микрофлора	Показатель микробных маркеров, %			
		в крови, %		в фекалиях, %	
		ЛПА	норма	ЛПА	норма
Грамположительные кокки аэробные или факультативные					
1	Streptococcus гр А	9*	1,8	5*	0,8
2	Staphylococcus intermedius	4,4*	5,6	5*	1
3	Streptococcus mutans	1,4	1,7	1*	0,3
Анаэробы					
4	Clostridium histolyticum	3*	0,7	0	0,2
5	Clostridium ramosum	24,8	14,8	2*	0,1
6	Clostridium propionicum	0*	2,1	0*	6,5
7	Clostridium perfringens	0	0,1	4*	20,9
8	Peptostreptococcus anaerobius гр.1	0	0	9*	7,1
9	Eubacterium (метаболизм)	0*	0,4	35*	43,6
10	Propionibacterium jensenii	5,7*	1,4	4	4,5
11	Actinomyces viscosus	5	8,8	1*	1,3
Грамположительные палочки аэробные или факультативные					
12	Nocardia, 14:1d11	14*	1,9	8*	0,1
13	Nocardia asteroides	3,5*	3,3	1*	0,1
14	Bacillus megaterium	0*	0	3,5*	0,1
Грибы, вирусы и прочие					
15	Streptomyces	0,8	0,5	4*	0,7
16	Herpes	11,1	12,2	0*	0
17	Микр грибы, кампестерол	0,9*	6,2	0*	0,7
18	Микр грибы, ситостерол	0,6*	2,8	0*	0,4
Остальные					
19	Остальные	15,8*	35,7	17,5*	11,6
Общее количество		100	100	100	100

* Различия с нормой $p < 0,05$

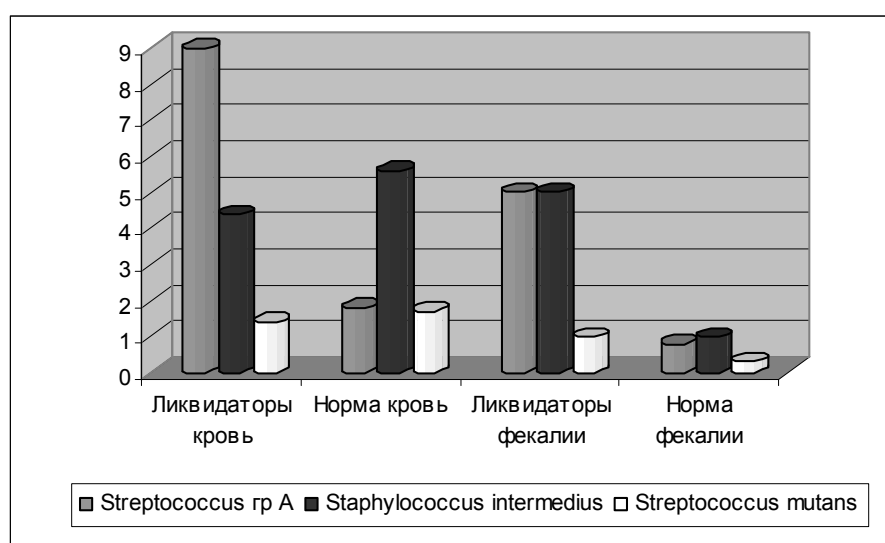


Рис. 4.28. Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры [грамположительные кокки аэробные или факультативные] у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с повышенным общим количеством микробных маркеров в крови и пониженным общим количеством микробных маркеров в фекалиях.

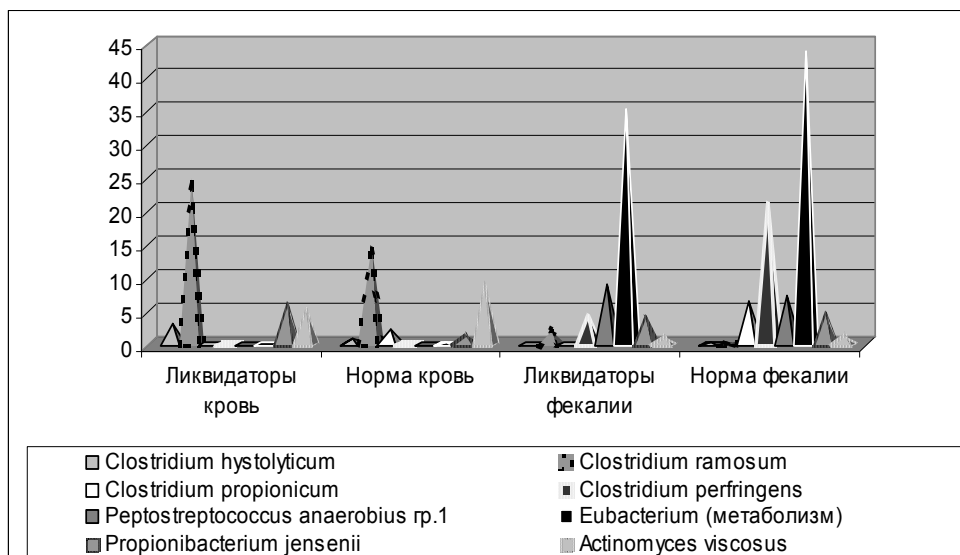


Рис. 4.29. Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры (анаэробы) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с повышенным общим количеством микробных маркеров в крови и пониженным общим количеством микробных маркеров в фекалиях.

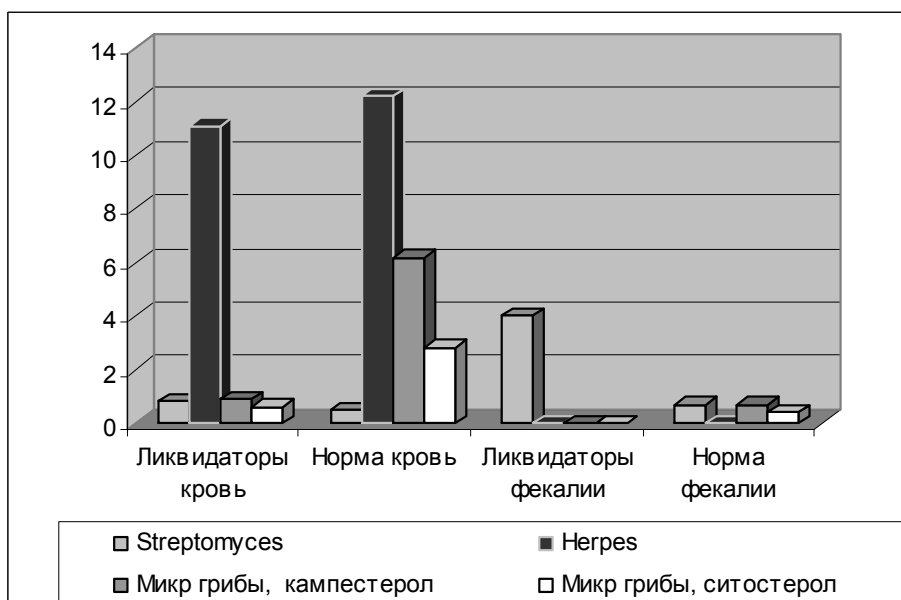


Рис. 4.30. Состав микробных маркеров (%) условно-патогенной флоры (грибы, вирусы и пр.) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с повышенным общим количеством микробных маркеров в крови и пониженным общим количеством микробных маркеров в фекалиях.

Обращает на себя внимание увеличение количества микробных маркеров условно-патогенной микрофлоры *Streptococcus sp. A*, *Clostridium ramosum*, *Nocardia*, *14:1d11*, *Streptomyces* как в крови, так и фекалиях.

Таким образом, проведенное исследование микрофлоры крови и фекалий методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров свидетельствует о наличии у обследуемых ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выраженного дисбиоза кишечника, который проявляется в следующем изменении микрофлоры:

1. Общее количество микробных маркеров в крови у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС находилось в пределах нормы у 30,2%, выше нормы – у 60,5%, и ниже нормы – у 9,3%.

2. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с пониженным общим количеством микробных маркеров в крови наблюдалось двукратное снижение количества микробных маркеров полезной микрофлоры на фоне сходным с нормой количеством условно-патогенной флоры с изменением количественного и качественного состава микробиоты.

3. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с повышенным общим количеством микробных маркеров в крови выявлялось двукратное повышение количества микробных маркеров условно-патогенной флоры на фоне умеренного повышения количества микробных маркеров полезной микрофлоры с изменением количественного и качественного состава микробиоты.

4. Общее количество микробных маркеров в фекалиях у обследуемых ЛПА находилось в пределах нормы у 33% и ниже нормы – у 67%. Выявлялось двукратное повышение количества микробных маркеров полезной микрофлоры (в основном за счет *Eubacterium/Cl. Coccoides*) на фоне снижения количества условно-патогенной флоры с изменением количественного и качественного состава микробиоты.

5. У одних и тех же ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС при хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в крови и фекалиях выявлялось:

- увеличение общего количества микробных маркеров в крови и их снижение в фекалиях;
- двукратное повышение в крови количества микробных маркеров *Propionibacterium/Cl. Subterminale* на фоне снижения *Lactobacillus*, а в фекалиях – повышение микробных маркеров *Eubacterium/Cl. Coccoides* и снижение маркеров *Lactobacillus*;
- увеличение количества микробных маркеров условно-патогенной микробиоты в крови и фекалиях.

Полученные индивидуальные профили микробиотического статуса послужили основой для целенаправленной коррекции выявленных нарушений, основными принципами которой являются: диетическая коррекция, деконтаминация условно патогенной микрофлоры, восстановление эубиоза, лечение патологии, приведшей к дисбиозу.

Литература

- Астафьев О.М., Макарова Н.В., Французова М.Н. и др. Эпидемиологическая характеристика состояния здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы. Опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Руководство для врачей). – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 15–55.
- Бацков С.С., Старосельская Н.А., Пронина Г.А. Диагностика и лечение заболеваний кишечника у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы. Опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Руководство для врачей). – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 324–329.
- Вейант Р., Мосс У., Холлис Д. и др. Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий. – М.: Мир, 1999. – С. 612–783
- Михайлова Д.О., Бобылева З.Д., Базарный В.В. и др. Диагностическое значение различных иммунологических методов лабораторной диагностики легионеллеза // Журн. микробиол., эпидемиол. иммунобиол. – 2008. – № 2. – С. 51–53.
- Осинов Г.А., Демина А.М. Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // Вестн. РАМН. – 1996. – Т.13, №2. – С. 52–59.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Изд. в 3 т. Т1. М.: Грант, 1998.
- Fenollar F., Roux V., Stein A. et al. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, N 3, P. 1018–1028.
- Jantzen E., Bryn K. Whole-cell and lipopolysaccharide fatty acids and sugars of gram-negative bacteria // Chem. methods in bacterial systematics. – Acad. Press. – 1985 – P.145–172.
- Luckey T.D. Overview of gastrointestinal microecology // Nahrung. – 1987. – Vol. 31, N 5–6. – P. 359–364
- Persing D.H. Polymerase chain reaction: trenches to benches // J. Clin. Microbiol. – 1991. – Vol. 29, N 7. – P. 1281–1285
- Suau A., Bonnet R., Sutren M. et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut // Appl. Environ. Microbiol. – 1999. – Vol. 65, N 11. – P. 4799–4807
- White D.C. Validation of quantitative analysis for microbial biomass, community structure, and metabolic activity // Adv. Limnol. – 1988. – N 31. – P. 1–18.

ГЛАВА 5

ОПЫТ РАБОТЫ ФГБУ ВЦЭРМ им.А.М. Никифорова МЧС РОССИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ И ГРАЖДАН, ПРОЖИВАЮЩИХ (ПРОЖИВАВШИХ) НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

На территории Российской Федерации сегодня проживают более 1,7 млн граждан, чье здоровье в той или иной степени пострадало от последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС. В их число входят участники и инвалиды Чернобыля, дети 1-го и последующих поколений, граждане, постоянно проживающие на зараженных территориях и эвакуированные, другие категории граждан (всего 14 категорий). На учете в Российском государственном медико-дозиметрическом регистре зарегистрировано более 700 тыс. человек, число накопленных записей о диагнозах заболеваний зарегистрированных лиц – более чем 31 млн.

Анализ *текущих* показателей заболеваемости участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (далее – ЛПА на ЧАЭС) свидетельствует о том, что в течение последних 5 лет самые высокие уровни заболеваемости отмечались по следующим классам болезней – «Болезни системы кровообращения», «Болезни органов пищеварения», «Болезни костно-мышечной и соединительной ткани», «Болезни глаза и его придаточного аппарата».

За 20 лет последних лет среднее число заболеваний на 1 ЛПА на ЧАЭС увеличилось с 1,4 до 10,5. Особенностью соматической патологии данной когорты является одновременное поражение нескольких систем, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Их состояние здоровья характеризуется полипатологией, длительным течением обострений хронических заболеваний, сопровождающихся снижением показателей иммунной системы организма.

В структуре выявленной у ЛПА соматической патологии ведущие места занимают болезни системы кровообращения (25%), костно-мышечной системы (18%) и органов пищеварения (14%).

Стойкая утрата трудоспособности (инвалидность) установлена более чем у 50% ЛПА на ЧАЭС, т.е. каждый второй из них имеет инвалидность, среди которой преобладает II группа утраты трудоспособности. Наиболее часто в качестве причин инвалидности выступают болезни системы кровообращения (55% случаев) и болезни нервной системы (12%).

В последние годы в структуре смертности участников ЛПА на ЧАЭС растет удельный вес болезней системы кровообращения и новообразований. Динамика заболеваемости и первичной инвалидности преимущественно связана с болезнями системы кровообращения, нервной и костно-мышечной систем, органов пищеварения и дыхания.

Это определяет необходимость оказания специализированной (терапевтической и хирургической) и высокотехнологичной медицинской помощи ЛПА на ЧАЭС.

В нашем многопрофильном учреждении – ФГБУ Всероссийский ЦЭРМ им.А.М. Никифорова МЧС России, основанном в 1991 г., за время его существования прошли экспертное обследование, диагностическое обследование, лечение и реабилитацию более 30 тыс. лиц, пострадавших от радиационных аварий, преимущественно участники ликвидации катастрофы на Чернобыльской АЭС из различных субъектов Российской Федерации (в основном Северо-Западного региона).

Основа нашей работы: комплексный мониторинг состояния здоровья, внедрение и использование новых медицинских технологий диагностики, лечения и реабилитации пострадавших в радиационных авариях; тесная связь науки и практики.

На протяжении последних 25 лет сотрудники (а это – большой коллектив врачей, генетиков, биологов, психологов, научных сотрудников) нашего Центра изучают последствия радиационных аварий у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС; осуществляют мониторинг состояния здоровья, диагностику, лечение и медицинскую реабилитацию этих лиц.

Для мониторинга состояния здоровья пострадавших в аварии на ЧАЭС на базе ВЦЭРМ с 1993 г. функционирует Северо-Западный региональный центр Национального радиационно-эпидемиологического регистра с подрегистрами лейкозов, рака щитовидной железы и онкорегистра. По результатам углубленных медицинских обследований ЛПА создан и постоянно пополняется научный клинический регистр, который включает данные на 12,5 тыс. ЛПА.

С 1991 г. при ВЦЭРМ функционирует Санкт-Петербургский межведомственный экспертный совет по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти у лиц, подвергшихся радиационному воздействию. За экспертным советом по направлению его деятельности закреплены 22 административные территории Российской Федерации.

За последние пять лет рассмотрены более 5000 обращений граждан с проведением экспертизы причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти с воздействием радиационных факторов, причинная связь с радиационным воздействием установлена у 54% граждан, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС или в ядерных испытаниях (54% от числа экспертных дел с окончательным экспертным решением).

Диагностика, лечение и реабилитация ЛПА на ЧАЭС с 2007 г. осуществляется нашим Центром в рамках «Программы совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства» (Россия-Беларусь).

В 2007–2010 г. в рамках «Программы совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006–2010 годы», утвержденной постановлением Совета Министров Союзного государства от 26 сентября 2006 г. № 33, наш Центр оказал специализированную медицинскую помощь 2535 участникам ЛПА на ЧАЭС с различной соматической патологией (кардиологического, неврологического, пульмонологического, эндокринологического, гастроэнтерологического профиля) с использованием передовых медицинских технологий.

Использование передовых медицинских технологий при обследовании позволило провести не только лечение, но и дифференциальную диагностику различной соматической патологии, определить предикторы неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, выявить наиболее значимые факторы прогрессирования цереброваскулярной патологии.

Оценена распространенность хеликобактерного гастрита, выявлена высокая частота 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 дифференцировать проводимую терапию.

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 2011 г. введена в эксплуатацию новая многопрофильная специализированная клиника № 2 (высокотехнологичной медицинской помощи) на 410 коек (из них 250 – хирургического профиля), что позволяет оказывать ежегодно специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь более чем 15 тыс. человек, в том числе гражданам, подвергшимся радиационному воздействию вследствие аварий и катастроф.

Передовое медицинское оборудование, высококвалифицированный персонал (1889 штатных единиц, из них 54 – доктора наук, более 200 – кандидатов наук) позволяют ФГБУ ВЦЭРМ им.А.М. Никифорова МЧС России оказывать специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь по широкому спектру патологии, в том числе ЛПА на ЧАЭС и гражданам, проживающим на радиоактивно загрязненных территориях.

Новая многопрофильная клиника, как и весь наш центр, включая клинику №1 на 120 коек и поликлинику на 460 посещений в смену, активно включились в выполнение *«Программы совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на период до 2016 года».*

Что нового мы реализуем в рамках Программы совместной деятельности?

Прежде всего, это проведение амбулаторно-поликлинического скрининга. Это диагностические программы: скрининг онкопатологии ЖКТ, рака щитовидной железы, урологической онкопатологии, цереброваскулярных нарушений, генетических нарушений, оценка дисбиоза и дисэлементоза, скрининг сосудистых нарушений нижних конечностей, нарушений углеводного обмена.

Эти скрининги позволяют провести раннюю диагностику различных заболеваний и, прежде всего, онкологической патологии, для формирования «группы риска», дальнейшего мониторинга и стационарного обследования и лечения. Ежегодно более 1000 ЛПА на ЧАЭС и граждан, проживавших (проживающих) на радиоактивно загрязненных территориях, проходят на базе нашего Центра такие скрининговые обследования.

Второй отличительной особенностью деятельности ВЦЭРМ в рамках новой программы СБР является ориентация на оказание не только специализированной медицинской помощи при соматической патологии, но и высокотехнологичных видов медицинской помощи хирургического профиля и медицинской реабилитации с использованием лечебно-диагностической базы новой многопрофильной клиники № 2 (высокотехнологичной медицинской помощи) ВЦЭРМ.

Третьей отличительной особенностью деятельности ВЦЭРМ с 2014 г. является оказание специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи не только ЛПА на ЧАЭС, но и гражданам, проживавшим (проживающим) на радиоактивно загрязненных территориях.

В таблице 5.1. приведены данные о видах и объеме высокотехнологичной медицинской помощи ЛПА на ЧАЭС и гражданам, проживавшим (проживающим) на радиоактивно загрязненных территориях, оказанной в 2014–2015 года на базе клинических подразделений новой многопрофильной клиники № 2 ФГБУ ВЦЭРМ им.А.М. Никифорова МЧС России.

Таблица 5.1

Виды и объемы высокотехнологичной медицинской помощи ЛПА на ЧАЭС и гражданам, проживавшим (проживающим) на радиоактивно загрязненных территориях, оказанной в 2014 – 2015 года на базе ФГБУ ВЦЭРМ им.А.М. Никифорова МЧС России

№ группы ВМП	Наименование вида высокотехнологичной медицинской помощи	Вид хирургического лечения	2013-2015
ОФТАЛЬМОЛОГИЯ			
11.00.001*	Комплексное хирургическое лечение глаукомы, включая микроинвазивную энергетическую оптико-реконструктивную и лазерную хирургию, имплантацию различных дренажей	Модифицированная синустрабекулэктомия с имплантацией антиглаукоматозного дренажа	3
		Имплантация антиглаукоматозного дренажа	1
11.00.002*	Транспупиллярная, микроинвазивная энергетическая оптико-реконструктивная, интравитреальная, эндovitреальная 23-27 гейджевая хирургия при витреоретинальной патологии различного генеза	Реконструкция передней камеры в сочетании с ультразвуковой факоэмульсификацией осложненной катаракты с имплантацией эластичной ИОЛ	16
11.00.003*, 29**	Реконструктивно-пластические и оптико-реконструктивные операции при травмах (открытых, закрытых) глаза, его придаточного аппарата, орбиты	Удаление подвывихнутого хрусталика с имплантацией различных моделей ИОЛ	34
Итого			54
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ			
14.00.001*, 35**	Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца	Баллонная вазодилатация с установкой стента в сосуд/сосуды	17
14.00.002*	Коронарная реваскуляризация миокарда с применением аорто-коронарного шунтирования при ишемической болезни и различных формах сочетанной патологии	Аорто-коронарное шунтирование у больных ИБС Аорто-коронарное шунтирование в сочетании с пластикой (протезированием) 1-2 клапанов	10
14.00.006*	Хирургическая и эндоваскулярная коррекция заболеваний магистральных артерий	Эндоваскулярные, хирургические и гибридные операции на аорте и магистральных сосудах (кроме артерий конечностей), в том числе эндопротезирование аорты	13
36**	Коронарная реваскуляризация миокарда с применением аортокоронарного шунтирования при ишемической болезни и различных формах сочетанной патологии	Аортокоронарное шунтирование у больных ишемической болезнью сердца в условиях искусственного кровоснабжения, аортокоронарное шунтирование у больных ишемической болезнью сердца на работающем сердце	3
38**	Хирургическая и эндоваскулярная коррекция заболеваний магистральных артерий	Эндоваскулярные, хирургические и гибридные операции на аорте и магистральных сосудах (кроме артерий конечностей)	8
Итого			51
ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ			
16.01.009*, 52**	Эндопротезирование суставов конечностей при выраженных деформациях, дисплазии, анкилозах, неправильно сросшихся и несросшихся переломах области сустава, посттравматических вывихах и подвывихах, остеопорозе и системных заболеваниях, в том числе с использованием компьютерной навигации	Имплантация специальных диспластических компонентов эндопротеза с костной аутопластикой крыши вертлужной впадины или замещением дефекта крыши опорными блоками из трабекулярного металла	6
		Имплантация эндопротеза, в том числе с использованием компьютерной навигации, и замещением дефекта костным аутотрансплантатом или опорными блоками из трабекулярного металла	4
		Имплантация эндопротеза с одновременной реконструкцией биологической оси конечности	4
		Имплантация эндопротеза сустава в сочетании с костной аутопластикой структурным или губчатым трансплантатом и использованием дополнительных средств фиксации	1
16.01.009*	Эндопротезирование суставов конечностей при выраженных деформациях, дисплазии, анкилозах, неправильно сросшихся и несросшихся переломах области сустава, посттравматических вывихах и подвывихах, остеопорозе и системных заболеваниях, в том числе с использованием компьютерной навигации	Имплантация эндопротеза, в том числе под контролем компьютерной навигации, с одновременной реконструкцией биологической оси конечности	15

16.00.005*	Пластика крупных суставов конечностей с восстановлением целостности внутрисуставных образований, замещением костно-хрящевых дефектов синтетическими и биологическими материалами	Замещение хрящевых, костно-хрящевых и связочных дефектов суставных поверхностей крупных суставов биологическими и синтетическими материалами	6
		Итого	36
УРОЛОГИЯ, в том числе онкология (группа 09, 17)			
09.00.001*, 17**	Видеоэндоскопические внутриполостные и видеоэндоскопические внутрипросветные хирургические вмешательства, интервенционные радиологические вмешательства, малоинвазивные органосохраняющие вмешательства при ЗНО, в том числе у детей	Лапароскопическая простатэктомия	2
		Трансуретральная резекция мочевого пузыря с внутрипузырной химиотерапией, фотодинамической диагностикой	2
		Лапароскопическая резекция почки	1
18.00.003*	Оперативные вмешательства на органах мочеполовой системы с использованием абляционных технологий (ультразвуковой, крио, радиочастотной, лазерной, плазменной)	Лазерная абляция доброкачественных поражений мочевыделительного тракта эндоскопическая	1
18.00.005*	Оперативные вмешательства на органах мочеполовой системы с использованием лапароскопической техники	Плазменная абляция (энуклеация) доброкачественных доброкачественных	2
		Лапаро- и ретроперитонеоскопическая резекция почки	1
		Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная простатэктомия	1
35**	Рецидивные и особо сложные операции на органах мочеполовой системы	Лапароскопическая пластика правого мочеточника	1
35**	Реконструктивно-пластические операции на органах мочеполовой системы, включающие кишечную пластику мочевых путей, реимплантацию мочеточников, пластику мочевых путей с использованием аутологических лоскутов, коррекцию урогенитальных свищей	Перкутанная нефролитолапаксия с эндопиелотомией.	2
		Уретропластика лоскутом из слизистой рта	1
		Итого	14
НЕЙРОХИРУРГИЯ			
08.00.014* 10**	Микрохирургические и эндоскопические вмешательства при поражениях межпозво-ночных дисков шейных и грудных отделов с миелопатией, радикуло- и нейропатией, спондилолистезах и спинальных стенозах. Сложные декомпрессионно-стабилизирующие и реконструктивные операции при травмах и заболеваниях позвоночника, сопровождаю-щихся развитием миелопатии, с использова-нием остеозамещающих материалов, погружных и наружных фиксирующих устройств. Имплантация временных электродов для нейростимуляции спинного мозга и периферических нервов	Декомпрессия спинного мозга, корешков и спинномозговых нервов с имплантацией различных стабилизирующих систем	5
		Удаление межпозвоночного диска с имплантацией системы, стабилизирующей позвоночник или протезирование межпозвоночного диска	1
		Двухуровневое проведение эпидуральных электродов с применением малоинвазивного инструментария под нейровизуализационным контролем	2
		Итого	8
ОНКОЛОГИЯ			
09.00.001*	Видеоэндоскопические внутриполостные и видеоэндоскопические внутрипросветные хирургические вмешательства, интервенционные радиологические вмешательства, малоинвазивные органосохраняющие вмешательства при ЗНО	Лапароскопически-ассистированная правосторонняя гемиколэктомия	1
		Итого	1
		Всего	164

* Приказ Минздрава России № 916 от 10.12.2013 «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи»

** Постановление Правительства РФ от 28 ноября 2014 г. № 1273 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»

В 2014 г. в рамках Программы Россия – Беларусь по заказу МЧС России наш Центр оказал 1785 ЛПА на ЧАЭС и гражданам, проживавшим (проживающим) на радиоактивно загрязненных территориях, в том числе:

- специализированную медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях [включая скрининг онкопатологии, скрининг рака щитовидной железы, скрининг генетических нарушений, оценку дисбиоза и дисэлементоза, углубленное обследование перед госпитализацией на соматические отделения, углубленное обследование (отбор) для оказания высокотехнологичной медицинской помощи, обследование перед проведением оперативного вмешательства по высокотехнологичной медицинской помощи] 1245 пациентам;

- специализированную медицинскую помощь в стационарных условиях 386 пациентам из числа граждан, проживающих (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях России и участников ЛПА на ЧАЭС СЗФО с различной соматической патологией (сердечно-сосудистого, пульмонологического, гастроэнтерологического, эндокринологического профиля) с использованием передовых медицинских технологий;

- высокотехнологичную медицинскую помощь 109 пациентам и проведена медицинская реабилитация 45 пациентов;

- подготовлены и апробированы единые лечебные и диагностические стандарты для участников ЛПА на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси при хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца, дисциркуляторной энцефалопатии и хроническом атрофическом гастрите.

В 2015 г. в рамках Программы Россия – Беларусь по заказу МЧС России наш Центр оказал медицинскую помощь 1234 ЛПА на ЧАЭС и гражданам, проживающим (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях России. При этом значительная часть – в стационарных условиях с использованием передового лечебно-диагностического оборудования по самым различным профилям патологии, включая дорогостоящую высокотехнологичную медицинскую помощь (55 пациентов) и раннюю послеоперационную медицинскую реабилитацию.

Так, в 2015 г. специализированная медицинская помощь в амбулаторно-поликлинических условиях оказана 885 пациентам из числа ЛПА на ЧАЭС и граждан, проживающих (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях. Специализированная медицинская помощь при терапевтической и хирургической патологии) в стационарных условиях оказана 294 пациентам указанных ранее категорий. Высокотехнологичная медицинская помощь (по профилям – нейрохирургия, травматология и ортопедия, офтальмология, сердечно-сосудистая хирургия, онкология) – 55 пациентам.

В 2015 г. разработаны и апробированы методические рекомендации по лабораторной диагностике микробиологического (микробиоты) статуса методом хроматомасс-спектрометрии у граждан, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС.

Необходимо отметить, что объемы финансирования медицинской помощи крайне малы при высокой потребности ЛПА на ЧАЭС в специализированной и высокотехнологичной видах медицинской помощи. Так, в 2014 г. наш Центр выполнил Программные мероприятия по лечению и реабилитации ЛПА на ЧАЭС по бюджету 2013 и 2014 г. за 4 мес., в 2015 г. – за 5 мес.

В 2016 г. наш Центр планирует оказать специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь 1175 ЛПА на ЧАЭС и гражданам, проживавшим (проживающим) на радиоактивно загрязненных территориях.

Таким образом, всего за 2014–2016 гг. по «Программе совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на период до 2016 года» ВЦЭРМ проведет комплексную диагностику и специализированное лечение более 4000 ЛПА на ЧАЭС и граждан, проживавших (проживающих) на радиоактивно загрязненных территориях.

Результаты многолетнего наблюдения за состоянием здоровья ЛПА на ЧАЭС обобщены в методических рекомендациях, циклах лекций и монографиях. Сотрудниками нашего центра 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.).

«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.).

«Современная диагностика и лечение кислотозависимых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС» (2010 г.).

Комлев А.Д., Кузьяев А.И., Колосова М.В., Маркова И.А. Опыт длительного применения тиотропиум бромида (Spiqiva) у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (методические рекомендации) / под ред. проф. С.С. Алексанина. – СПб.: Политехника-сервис, 2011. – 20 с.

Хирманов В.Н., Киреенков И.С., Дойников Д.Н., Павлыш Е.Ф. Пороки сердца у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: скрининг, верификация, принципы консервативного и оперативного лечения: Метод. реком. / под ред. проф. С.С. Алексанина. – СПб.: Политехника-сервис, 2011. – 42 с.

Шантырь И.И., Рыбников В.Ю., Родионов Г.Г. и др. Лабораторная диагностика микробиоты (микробиоты) статуса методом хромато-масс-спектрометрии у граждан, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС: метод. реком. – СПб.: Политехника-Сервис, 2015.

Подготовлены, изданы и используются в лечебно-диагностической работе и образовательном процессе циклы лекций и учебные пособия:

«Новейшие технологии диагностики соматической патологии» (2008 г.).

«Современные медицинские технологии в диагностике и лечении соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: теория и практика» (2009 г.).

Радиационная медицина: учеб. пособие / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, В.И. Евдокимов, Д.А. Сидоров; под. ред. С.С. Алексанина, А.Н. Гребенюка; Всерос. центр. экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб.: Политехника-сервис, 2013. – Ч. I: Основы биологического действия радиации. – 124 с.

Радиационная медицина: учеб. пособие / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, В.И. Евдокимов, В.В. Салухов, А.А. Тимошевский; под. ред. С.С. Алексанина, А.Н. Гребенюка; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб.: Политехника-сервис, 2013. – Ч. 2: Клиника, профилактика и лечение радиационных поражений. – 156 с.

Радиационная медицина: учеб. пособие / Т.Б. Балтрукова, В.А. Баринов, А.Н. Гребенюк, В.И. Евдокимов, В.И. Легеза, В.А. Тарита; под. ред. С.С. Алексанина, А.Н. Гребенюка. – СПб.: Политехника-сервис, 2013. – Ч. 3: Основы обеспечения радиационной безопасности. – 151 с.

Королев А.А., Соболевская Ю.А., Рудакова С.М., Кукелев Ю.В., Камаева А.В., Шипулина Г.В., Мартынюк М.Д. Медицинская реабилитация: учеб. пособие / под ред. С.С. Алексанина; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб.: Политехника-сервис, 2014 – 184 с.

Подготовлены и изданы библиографические указатели:

Евдокимов В.И. Авторефераты диссертаций в сфере ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (1990–2010 гг.): библиографический указатель / 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).

Евдокимов В.И. Ликвидация последствий аварии на Чернобыльской АЭС: библиогр. указ. кн. изд. (1987–2010 гг.) / В.И. Евдокимов, Т.В. Ермоленко; ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб.: Политехника-сервис, 2011. – 158 с. – (Радиация. Радиоактивность. Чернобыль; вып. 3).

Евдокимов В.И. Обезвреживание радиоактивных веществ, профилактика и лечение радиационных поражений: аннотированный указатель отечественных патентов на изобретения (1994–2010 гг.); ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб.: Политехника-сервис, 2011. – 196 с. – (Радиация. Радиоактивность. Чернобыль; вып. 2, ч. 2).

Евдокимов В.И. Наукометрический анализ информационных материалов по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (1987–2010 гг.) / В.И. Евдокимов, Т.В. Ермоленко; ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб.: Политехника-сервис, 2012.

Подготовлены и изданы монографии:

Рыбников В. Ю., Марченко Т. А., Мельницкая Т. Б., Симонов А. В. Информационно-психологическая безопасность и социально-психологическая реабилитация и адаптация населения. Монография. Российско-белорусский информационный центр по проблемам преодоления последствий чернобыльской катастрофы. – М., 2008. – 81 с.

Хирманов В.Н., Тихомирова О.В. Метаболические и гемодинамические механизмы развития заболеваний сердца и мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / под ред. С.С. Алексанина – М.: Политехника-сервис, 2010. – 344 с.

25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Руководство для врачей / под ред. проф. С.С. Алексанина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. – 736 с.

Мельницкая Т.Б., Рыбников В.Ю., Белых Т.В. Психологическая концепция культуры безопасности жизнедеятельности населения радиоактивно загрязненных территорий. Монография. – СПб.: Политехника-сервис, 2014. – 169 с.

Мельницкая Т.Б., Рыбников В.Ю., Хавыло А.В. Социально-психологические проблемы жизнедеятельности и стрессовые реакции населения в отдаленном периоде после аварии на Чернобыльской АЭС. – М.: Политехника-Сервис, 2015. – 148 с.

ГЛАВА 6

ПСИХОЛО-ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ И НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ, В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

6.1. ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ (ЭХО ЧЕРНОБЫЛЯ – РАДИАЦИОННАЯ ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ)

Этиология и патогенез. Биологическое влияние ионизирующих излучений проявляется прямыми, косвенными и специфическими эффектами. Наибольшей чувствительностью к этим воздействиям обладают структуры центральной нервной системы. При больших дозах ионизирующего излучения (более 100 бэр) формируются острая и хроническая лучевая болезнь (преобладают прямые и косвенные эффекты). Малые дозы радиации вызывают развитие радиационной психосоматической болезни, при этом преобладают специфические эффекты. Эндогенная токсемия продуктами перекисного окисления липидов в сочетании с действием радионуклидов, радиотоксинов, токсических соединений неядерной природы и постоянной психической травматизацией выступают в качестве общемозгового фактора, действие которого ведёт к развитию клеточной радиационно-энергетической недостаточности головного мозга. Следствием последней являются пароксизмальные расстройства сознания при нагрузках (распад сознания), явления пароксизмальной радиационно-энергетической слабости (астения, распад воли), радиационно-мнестическая старость (распад функций памяти), постоянная внутренняя психическая травматизация (распад эмоций) и изменения (распад) личности. Перечисленные последствия общемозгового фактора являлись наиболее ранними, постоянными и стойкими проявлениями радиационной психосоматической болезни её ядром, отражавшим сущность, специфику патологического процесса и приводившем к распаду мышления. Очаговый и обшесоматический факторы определяли многообразие клинических форм радиационной психосоматической болезни. Очаговый фактор находил своё выражение в патогенезе радиационной психосоматической болезни появлением поражений корковых отделов анализаторов. Поражение рецепторного аппарата висцеральных органов в сочетании с поражением корковой части анализаторов нарушало процессы как корково-висцеральной регуляции, так и органной саморегуляции, и приводило к формированию у облучённых малыми дозами радиации не только нервно-психических расстройств, но и полиорганной соматической патологии.

Клиника. Спектр синдромальных расстройств острого воздействия ионизирующих излучений определяется различными формами лучевой патологии, которые отражены в таблице 6.1. – дифференциально-диагностические признаки различных форм лучевой патологии.

При отсутствии этиопатогенетического лечения психические расстройства у облучённых малыми дозами радиации закономерно переходили от донозологических к неврозоподобным, от последних к психоорганическим. Клинико-динамический стереотип формирования радиационно-психосоматической болезни имел два направления с характерными видоизменениями синдромов во временном интервале и различной локализацией поражения мозговых поражений и других систем организма.

Специфический, цепной характер видоизменения синдромов первого направления был связан не только с локализацией мозговых поражений, преимущественно височных отделов, но и с поражением рецепторного аппарата внутренних органов и нарушениями обмена веществ. При этом варианте динамики астенический синдром становился со временем астеновегетативным. Дальнейшее прогрессирование патологического процесса приводило к углублению степени выраженности расстройств и приобретению ими характера неврозоподобных. Ипохондрические и сенестопатические расстройства усложнялись следующим, качественно новым уровнем нарушений в структуре обсессивно-фобического синдрома. Вовлечение в процесс поражения более обширных и глубоких отделов головного мозга в сочетании с расширением спектра соматических расстройств приводило к нарушению процессов сенсорного синтеза и появлению вербального галлюциноза. Следующая стадия прогрессирования – формирование стойких паранойяльных и депрессивно-параноидных расстройств, а затем – выраженных интеллектуально-мнестических нарушений. Такова временная и качественная последовательность динамики синдромов первого направления.

Преимущественное поражение лобных отделов головного мозга предопределяло во многом иную цепь синдромов. В этом случае астенический синдром видоизменялся в астено-невротические и аффективные расстройства. Углубление патологического процесса приводило к развитию грубых изменений личности у пострадавших. Более широкое вовлечение в патологический процесс подкорковых и стволовых структур головного мозга проявлялось паркинсоническими и синкопальными расстройствами с последующим переходом их в грубые интеллектуально-мнестические нарушения. Расстройства второго направления обнаруживали более высокий темп движения в сторону интеллектуально-мнестического снижения в сравнении с нарушениями первого направления.

Диагностика. Установление синдромального и нозологического диагнозов основывается на учёте жалоб больных, особенностей клинико-динамического стереотипа формирования расстройств, клинических проявлений облигатных и факультативных расстройств и изменений личности. При этом необходимо учитывать также особенности патологии внутренних органов и изменений внутренней среды организма. Важное значение для диагностики имеют данные электроэнцефалографии, компьютерной томографии головного мозга и экспериментально-психологического исследования пациентов.

Дифференциальная диагностика. При проведении дифференциальной диагностики различных форм лучевой патологии необходимо использовать наиболее информативные признаки, такие как уровни облучения организма и поражаемые органы, характер возникновения и течения расстройств, варианты динамики расстройств и их связь с очаговым фактором, спектр синдромальных расстройств и их устойчивость, влияние личности на расстройства и корреляцию объективных изменений с субъективными переживаниями, характерные изменения памяти и типичные расстройства эмоций, зависимость психических расстройств от соматической патологии и специфические цитогенетические изменения (табл. 6.1).

Основные лечебно-реабилитационные мероприятия в процессе динамического наблюдения за пострадавшими от радиационного воздействия включают три направления.

К этиопатогенетическому направлению относятся следующие мероприятия: удаление из организма радионуклидов и радиотоксинов, назначение антиоксидантной и антигипоксантной терапии, а также проведение психотерапии.

Специфически-симптоматическая терапия включает заместительную и ноотропную терапию, активизацию мозгового кровообращения, терапию нейролептиками, антидепрессантами, транквилизаторами и снотворными, а также коррекцию нарушений со стороны соматической сферы и внутренней среды организма.

Повышение неспецифической резистентности организма осуществляется назначением терапии актопротекторами, адаптогенами, иммуномодуляторами, бальнеотерапии, физиотерапии и нетрадиционной терапии.

Главным направлением профилактики психических расстройств у личного состава при ионизирующем воздействии является защита от воздействия электромагнитных, радиационно-токсических, неблагоприятных климато-физических, негативных информационных и психотравмирующих факторов. Важную роль играет также повышение уровня профессиональной подготовки персонала, оказывающего помощь пострадавшим.

Таблица 6.1.

Дифференциально-диагностические признаки различных форм лучевой патологии

№ п/п	Дифференциально- диагностические признаки	ОЛБ	ХЛБ	РПБ
1	Уровень облучения организма	Значительно превышает 100 бэр	Незначительно превышает 100 бэр	Не превышает 100 бэр
2	Поражаемые органы и системы	Тотальное поражение, критические органы	Критические органы	Системное поражение
3	Характер возникновения расстройств	Критический	Литический	Литический
4	Течение расстройств	Генерализованное или прогрессирующее	Прогрессирующее	Самодвижение
5	Варианты динамики расстройств	Редукция предшествующих	Редукция предшествующих	Наслоение на предшествующие
6	Связь с очаговым фактором	Не определяется	Неотчетливая	Отчетливая
7	Спектр синдромальных расстройств	Синдромы «выключения» и нарушения сознания, судорожные, аффективные и астенические расстройства	Однообразие неврозоподобных и психоорганических расстройств	Многообразие неврозоподобных и психоорганических расстройств
8	Устойчивость расстройств	Неустойчивы	Относительно устойчивы	Устойчивы
9	Влияние личности	Не определяется	Незначительное	Значительное
10	Корреляция между объективными изменениями и субъективными переживаниями	Не определяется	Незначительная	Значительная
11	Характерные мнестические расстройства	Амнезии	Фиксационная амнезия	Радиационная мнемическая старость
12	Типичные расстройства эмоций	Гипо- или гипертимии	Гипо- или гипертимии	Дистимии
13	Зависимость психических расстройств от соматической патологии	Резко выражена	Выражена	Слабо выражена
14	Специфические цитогенетические изменения	Интерфазная гибель клетки	Интерфазная гибель клетки	Явления апоптоза

Литература

- Александрин С.С., Рыбников В.Ю., Чугунова Л.Н. [и др.]*. Особенности психологического статуса и медико-психологическая реабилитация ликвидаторов // Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – С. 206–242.
- Военная психиатрия: учебник / ред. В.К. Шамрей, А.А. Марченко*. – СПб.: ВМедА, 2015. – С. 440.
- Киреев И.С., Мельников Н.П., Чистякова Е.И. [и др.]*. Обмороки у ликвидаторов на Чернобыльской АЭС // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. – СПб.: Медкнига: ЭЛБИ-СПб, 2011. – С.162–193.
- Краснов В.Н., Литвинцев С.В., Резник А.М., Рудой И.С.* Психические и психосоматические расстройства // Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – С.172–187.
- Нечипоренко В.В., Литвинцев С.В., Рудой И.С.* Концепция радиационной психической травмы // Социальная клиническая психиатрия. – М. 1996. – т.Т. 6, вып.2. – С. 7.
- Нечипоренко В.В., Рудой И.С., Зун С.А., Шелепина Е.П.* Экстремальные факторы и патогенез радиационной психосоматической болезни у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Сб. Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы военной психиатрии». – СПб.: ВМедА, 2011. – С.129–132.

6.2. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Накопленный в настоящее время опыт, материалы многочисленных медицинских, психологических и клинико-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 после аварии у лиц этой когорты пострадавших изменения психологического статуса наблюдаются в виде устойчивых симптомокомплексов личностных расстройств (преимущественно астенических, невротоподобных, 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.

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.

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 30 лет после аварии увеличение заболеваемости ликвидаторов психосоматическими (соматоформными) заболеваниями, признаки роста психической дезадаптации до сих пор окончательно не установлены. Однако не вызывает сомнения, что раздражители информационно-семантического генеза, формируя осознание угрозы жизни (здоровью) и благополучию индивида, являются мощным фактором эмоционального стресса.

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 невротоподобных 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, психотерапевтической помощи.

Таким образом, практически у всех ликвидаторов аварии на ЧАЭС отмечаются различной степени выраженности изменения психологического статуса в виде устойчивых личностных симптомокомплексов, которые значительно осложняют не только течение соматических заболеваний, но и саму жизнь ликвидатора как социального индивида. Это требует оказания психологической помощи как в рамках медицинских мероприятий, так и в ходе социально-психологической реабилитации. 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 психологического статуса, реабилитации и психологической коррекции этого контингента.

Анализ результатов психологического обследования индивидуально-личностных особенностей ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленный период, проведенный во ВЦЭРМ, показал, что практически все пациенты имеют признаки личностной дезадаптации и эмоционального стресса.

В результате беседы, предшествовавшей психологическому обследованию, определился круг наиболее актуальных личностных проблем, осознаваемых ликвидаторами. Подавляющее большинство ликвидаторов указывали на наличие раздражительности, 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 СМИЛ) позволило выделить ведущие индивидуально-личностные особенности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде.

В первую очередь необходимо отметить выраженную тенденцию к драматизации сложившихся обстоятельств и своего отношения к ним, т.е. определенную установку к подчеркиванию имеющихся проблем, драматизации трудностей, 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 70% случаев. Высокие показатели по шкале «депрессия» были характерны для 61% 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, эмоциональную незрелость и 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».

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 экспериментально-психологических методик свидетельствует о том, что большинство ликвидаторов находятся 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.

Эмоциональную сферу 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 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, 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 обследованных 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 эмоционального стресса, протекающего в рамках астеноневротического состояния с выраженной ипохондричностью, тенденцией к повышенной возбудимости. Важно подчеркнуть имеющуюся вероятность соматизации тревожно-депрессивного напряжения и проблему подавленной враждебности, а также дефицит компенсаторных ресурсов личности.

Литература

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.: ЭЛБИ-СПб, 2011. – 735 с.

Решетникова Е.М. Психологический статус ликвидаторов аварии на ЧАЭС: отдаленные последствия и реабилитация : дис. ... канд. психол. наук. – СПб., 2011. – 156 с.

6.3. СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И СТРЕССОВЫЕ РЕАКЦИИ У НАСЕЛЕНИЯ РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЁННЫХ ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

В результате крупномасштабной техногенной аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) 26 апреля 1986 г. произошел выброс значительного количества радиоактивных веществ в окружающую среду, что привело к радиоактивному загрязнению ряда территорий Российской Федерации, Украины и Беларуси, а также части территорий Восточной и Западной Европы. Наряду с экологическими, социально-экономическими и медико-социальными последствиями, вызванными радиацией, авария на ЧАЭС отразилась на психическом здоровье населения, проживающего на радиоактивно загрязнённых территориях (РЗТ).

Массовый психологический стресс населения непосредственно после катастрофы на ЧАЭС в 1986 г., а затем признание на законодательном уровне миллионов граждан, проживающих на РЗТ и принимавших участие в ликвидации последствий аварии, «жертвами» Чернобыля привели к формированию социально-психологической напряженности, которая детерминирована неадекватной информацией о последствиях аварии, реализуемыми контрмерами, социальными льготами и компенсациями (Абрамова В.Н., 1988; Александровский Ю.А., 1989; Румянцева Г.М., 1996 и др.).

По данным исследователей (Абрамова В.Н., 1988, 2001; Тарабрина Н.В., 2001; Мельницкая Т.Б., 2009, и др.) одной из основных проблем, возникших в результате аварии на ЧАЭС, являются психологические стрессовые реакции, обусловленные радиотревожностью, неадекватным восприятием информации о последствиях радиационного воздействия на организм человека, а также социально-экономическими условиями жизнедеятельности населения РЗТ.

В работе Т.А. Марченко, В.Ю. Рыбникова (2004) рассматриваются проблемы медико-психологической реабилитации и медико-социальные аспекты повышения безопасности жизнедеятельности населения после крупномасштабных радиационных аварий. Т.Б. Мельницкая (2009) обосновала концепцию информационно-психологической безопасности населения в условиях радиационного риска. В работе Г.М. Румянцевой и соавт. (2009) проведена оценка психолого-психиатрических последствий радиационных катастроф. В исследованиях А.В. Симонова (2010) обоснованы принципы, структурно-функциональная модель и организационно-методическое обеспечение информационно-психологической защиты населения РЗТ России и Беларуси. Диссертация Е.М. Решетниковой (2012) посвящена оценке индивидуально-психологического статуса ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде. Диссертация Т.В. Белых (2014) посвящена разработке проблемы психологической оценки и формированию культуры безопасности жизнедеятельности населения, проживающего на РЗТ.

Социально-психологические проблемы жизнедеятельности населения, пострадавшего от аварии на ЧАЭС, рассматривались в исследованиях В.Н. Абрамовой (1988, 1992), Н.В. Тарабриной (2008) и др.

Для населения РЗТ характерно связывание всех неблагоприятных жизненных ситуаций с радиационным фактором (Зыкова И.А., Архангельская Г.В., 2007). Под влиянием этого могут возникать ложные установки на наличие болезней, обусловленных воздействием

радиации и рентная установка, которая заключается в ожидании получить от окружающих, общества и государства моральную и материальную помощь (Марченко Т.А., 2003). Население в целом ориентировано не на собственные ресурсы, а на социальную поддержку со стороны властей (Мельницкая Т.Б., Белых Т.В., 2014). Это способствует формированию у людей чувства беспомощности и потери контроля над своей жизнью. В результате длительной фрустрации и близких к экстремальным условиям жизни у населения РЗТ формируется социальная апатия и учащаются случаи нервно-психических патологий. Ряд исследователей отмечают распространение среди населения РЗТ реакций невротического типа (Тарабрина Н.В., 2008; Румянцева Г.М., 2009).

Помимо медицинских и экологических последствий Чернобыльская катастрофа стала причиной множества негативных социально-психологических процессов, обусловленных массовым переселением людей с пострадавших территорий, изменением сложившихся условий проживания, работы, питания, изменениями в экономической деятельности регионов (Либерман А.Н., 2002). По мнению ряда экспертов, именно в области психологии кроются наиболее сложные задачи, которые были поставлены Чернобылем (Александровский Ю.А., 1990; Обзорный доклад ООН, 2003–2005).

Опыт преодоления радиационных катастроф свидетельствует о том, что угроза радиационного поражения может рассматриваться как острое или хроническое стрессовое воздействие, которое вызывает ряд психологических стрессовых реакций (Абрамова В.Н., 1988; Румянцева Г.М., 1996).

Это приводит к снижению качества жизни и может служить причиной развития широкого спектра нарушений соматического и психического здоровья (Вишневская В.П., 2004). Анализ исследований стрессовых реакций после радиационных аварий, который показал, что угроза радиационного заражения населения зачастую приводит к формированию острого или хронического стрессового расстройства, которое сопровождается нервно-психическим напряжением и тревогой (Тарабрина Н.В., 2008). В отдаленном периоде такое состояние может послужить причиной системных нарушений в психическом и физическом здоровье и привести к снижению качества жизни (Румянцева Г.М., 2009; Рыбников В.Ю., Марченко Т.А., Мельницкая Т.Б., Симонов А.В., 2009).

Даже при отсутствии физического ущерба для здоровья в результате аварии тревога о возможных последствиях вызывает у жителей пострадавших территорий длительный психологический дистресс. Отмечено, что симптомы «погружения» в травматическую ситуацию даже спустя несколько лет после аварии наблюдаются чаще, чем реакции избегания (Румянцева Г.М., 1996).

По результатам многолетнего анализа психопатологических расстройств населения РЗТ было выявлено, что постепенно на смену тревожным стрессовым реакциям приходят астенические проявления (Румянцева Г.М., и др. 1996). Данный феномен можно рассматривать как проявление хронизации невротических расстройств в условиях долговременного стресса

Нами выполнено изучение социально-психологических проблем жизнедеятельности и стрессовых реакций населения радиоактивно загрязнённых территорий России в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС.

Для исследования социально-психологических проблем жизнедеятельности и стрессовых реакций населения радиоактивно загрязнённых территорий (РЗТ) России после аварии на ЧАЭС был проведен мониторинг социально-психологической напряженности и

социально-психологических проблем жизнедеятельности, стрессовых реакций и копинг-стратегий населения РЗТ, основанных на данных сравнительного анализа аналогичных показателей населения радиоактивно незагрязненных территорий (РНТ) и статусных зон проживания на РЗТ (ЗЛСЭС – зона проживания с льготным социально-экономическим статусом; ЗПО – зона с правом на отселение; ЗО – зона отселения) Брянской, Калужской, Орловской и Тульской областей России.

Мониторинг входил в число мероприятий Программ совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства (на 2006–2010 годы, до 2016 г.), а также Федеральной целевой программы «Преодоление последствий радиационных аварий на период до 2015 года».

Сбор исходных данных осуществлялся под руководством Т.Б. Мельницкой совместно со специалистами региональных информационно-аналитических центров (г. Брянск, г. Тула, г. Калуга, г. Болхов Орловской обл.) и центров социально-психологической реабилитации (п. Никольская Слобода Брянской обл., г. Болхов Орловской обл., г. Узловая Тульской обл.). Репрезентативность выборки была обеспечена за счёт использования метода квот (многоступенчатая квотная выборка).

Эмпирический материал базируется на выборке, включающей результаты обследования 5988 человек в возрасте 16–89 лет, из них 4003 обследованных проживают на РЗТ, 1985 обследованных – на РНТ.

Исследование проводилось с применением следующих методик:

– методика исследования социально-психологических проблем населения радиоактивно загрязненных территорий, далее MRSP (Method research of social and psychological problems of population; В.Н. Абрамова, Т.А. Марченко, Т.Б. Мельницкая, А.В. Хавыло, Е.В. Антонова, 1989–2004 гг.);

– модифицированная шкала оценки влияния травматического события применительно к радиационному фактору, далее IES-R (Impact of Event Scale - Revised М. Горовиц, адаптация Н.В. Тарабриной, модификация Т.В. Белых, Т.Б. Мельницкой, А.В. Хавыло, 2004–2011 гг.);

– методика определения стратегии и модели преодолевающего поведения «Стратегии преодоления стрессовых ситуаций», далее SACS (Strategic Approach to Coping Scale, S. Hobfoll, 1989 г., адаптация Н.Е. Водопьяновой, Е.С. Старченковой).

Сравнение уровня социально-психологической напряженности в 2004–2014 г. в трех аналогичных временных периодах позволяет сделать вывод, что указанный показатель достоверно снизился, но значительно выше у населения РЗТ в сравнении с населением РНТ (рис.6.1).

По результатам исследования также отмечено снижение общего уровня беспокойности социально-психологическими проблемами жизнедеятельности населения РЗТ за последние 10 лет.

На рис. 6.2 представлена динамика показателей, отражающих уровень беспокойности населения РЗТ проблемами здоровья, личностных изменений и взаимоотношений.

Наиболее частой причиной жалоб населения РЗТ относительно состояния собственного здоровья являются признаки астении: повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности. Установлено, что большая доля обследованных связывают проблемы своего здоровья с повышенным уровнем радиации.

Описывая изменения в собственной личности, жители РЗТ часто отмечали у себя признаки сверхответственности, выражали беспокойность проявлениями эмоциональной

неустойчивости: бессонницей, недостатком сил, повышенным беспокойством. Проблемы взаимоотношений у населения РЗТ в основном выражаются в повышенной раздражительности, разочаровании в людях, отрицании общепринятых норм и правил. Отмечено, что иерархия признаков внутри каждого фактора на протяжении периода мониторинга не претерпела существенных изменений.

При сравнительном анализе обеспокоенности жителей РНТ и РЗТ было установлено, что интегральные показатели по трём анализируемым факторам социально-психологической дезадаптации у жителей РЗТ значимо выше: они больше обеспокоены проблемами здоровья, их больше волнуют негативные личностные изменения и проблемы взаимоотношений с окружающими.

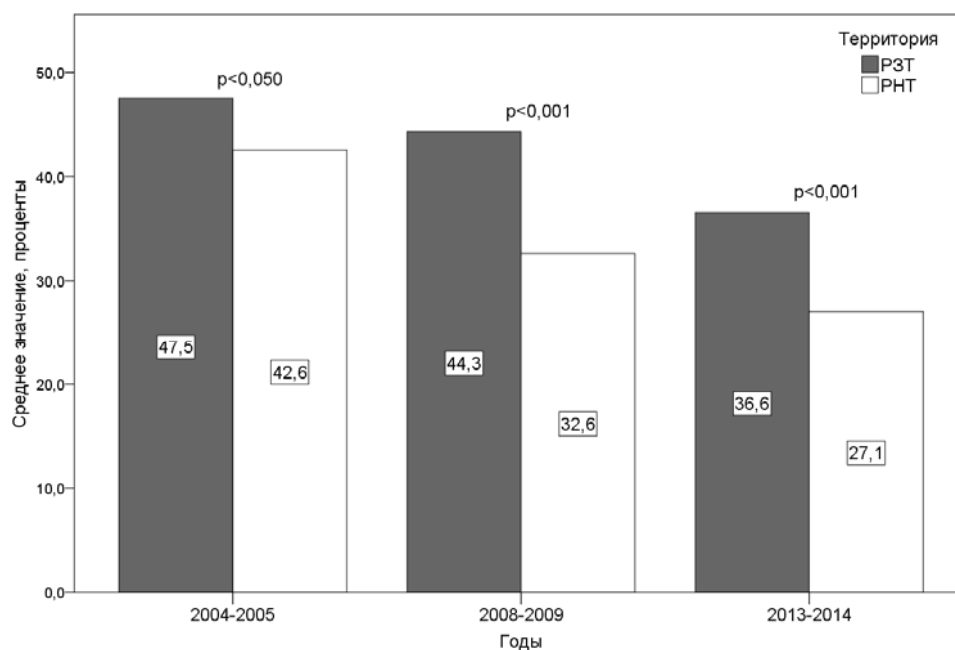


Рис. 6.1. Динамика уровня социально-психологической напряжённости у населения радиоактивно загрязнённых и незагрязнённых территорий в отдалённом периоде после аварии на ЧАЭС

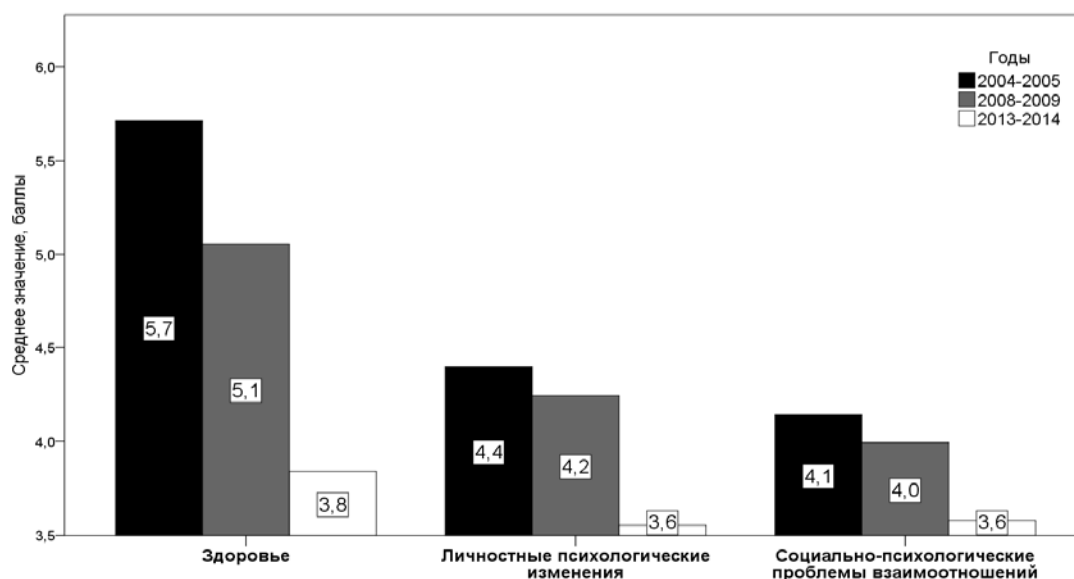


Рис. 6.2. Социально-психологические проблемы жизнедеятельности населения РЗТ по результатам мониторинга

Для оценки динамики обеспокоенности населения социально-психологическими проблемами жизнедеятельности был проведен сравнительный анализ этих показателей на территориях с различным статусом за последние 10 лет. На рис. 6.3 представлена диаграмма средних значений оценки значимости социально-психологических проблем жизнедеятельности населения исследуемых зон с различным уровнем радиоактивного загрязнения по данным мониторинга за 2013–2014 гг.

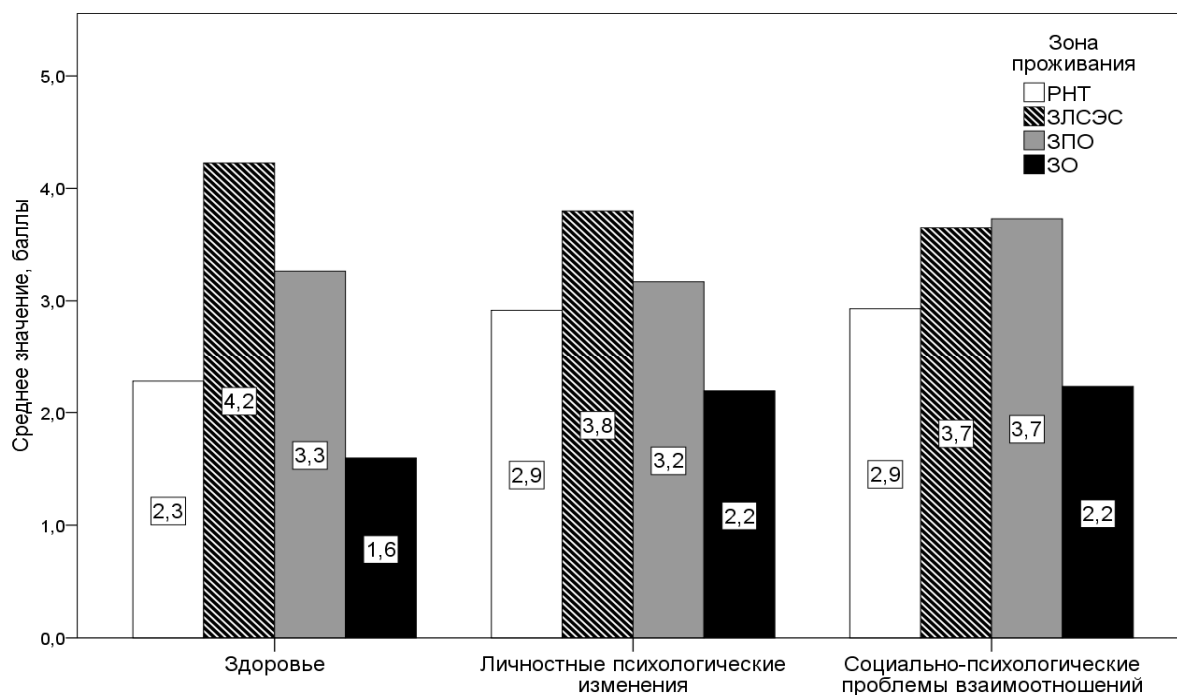


Рис. 6.3. Социально-психологические проблемы жизнедеятельности населения различных статусных зон по результатам мониторинга 2013–2014 гг.

Было выявлено снижение уровня обеспокоенности населения по каждому блоку проблем во всех анализируемых зонах проживания.

Отмечено, что менее всего социально-психологическими проблемами обеспокоены жители зоны отселения. Этот факт мы объясняем переселением из загрязненных районов этой области жителей, которые в наибольшей степени подвержены влиянию стрессогенных факторов. Также необходимо учитывать отличия половозрастного состава выборки на этой территории. Несколько выше уровень обеспокоенности социально-психологическими проблемами жизнедеятельности у населения радиоактивно незагрязненной территории. Выборка жителей РНТ в нашем исследовании выступает в качестве контрольной.

Наибольшую степень обеспокоенности проблемами здоровья, личностными психологическими изменениями высказывают жители районов со льготным социально-экономическим статусом и жители зоны с правом на отселение. Мы полагаем, что причиной этого являются опасения жителей анализируемых территорий, связанные с угрозой потерять льготный статус. В последние годы политика предоставления льгот на государственном уровне пересматривается. Жители районов с льготным социально-экономическим статусом и относительно невысоким уровнем радиоактивного загрязнения могут лишиться льготных пособий. Мы рассматриваем это как дополнительный стресс-фактор, действующих в настоящее время на РЗТ.

Для выделения ключевых блоков социально-психологических проблем жизнедеятельности, связанных между собой, по признакам методики MRSPP был проведен факторный анализ. В результате выделены четыре блока социально-психологических проблем жизнедеятельности: «обеспокоенность состоянием здоровья» (F1, ДП=19,5%), «эмоциональный дискомфорт» (F2, ДП=7,3%), «неприятие семьи» (F3, ДП=4,9%) и «отчужденность» (F4, ДП=4,0%), объединяющие близкие и связанные между собой проблемы жизнедеятельности на РЗТ.

Было рассмотрено влияние половозрастных характеристик жителей РНТ и РЗТ на уровень обеспокоенности выделенными блоками проблем. Показано, что влияние половозрастных характеристик на обеспокоенность социально-психологическими проблемами жизнедеятельности на радиоактивно загрязненных и «чистых» территориях различно. Обеспокоенность состоянием собственного здоровья населения РЗТ возрастает с наступлением среднего возраста и далее остается относительно стабильной. Гендерные различия в выраженности данной проблемы у обследованного населения РЗТ наблюдаются лишь в средней возрастной категории: у женщин уровень обеспокоенности несколько выше.

При анализе данных, полученных на РЗТ, было выявлено, что значимого влияния на блок проблем «эмоциональный дискомфорт» половозрастные характеристики не оказывают. Мы это объясняем тем, что факт проживания на радиационно загрязненной территории оказывает достаточно сильное влияние на этот фактор и нивелирует влияние индивидуальных различий, которые, согласно нашим данным, наблюдаются у жителей РНТ.

При анализе блока проблем «неприятие семьи» мы наблюдали относительно высокую обеспокоенность проблемами этой группы в молодом возрасте. По-видимому, это связано с проблемами сепарации от родительской семьи, характерными для этого возраста, и озабоченностью проблемой построения собственной семейной жизни.

Оценка влияния половозрастных характеристик на выраженность блока проблем «отчужденность» показала, что на РЗТ отличия по уровню обеспокоенности проблемами данного блока наблюдаются между обследованными пожилого возраста и жителями молодого и среднего возрастов. У обследованных пожилого возраста уровень обеспокоенности этой проблемой существенно выше. Показано, что во всех возрастных группах женщины в большей степени обеспокоены переживанием проблемы отчуждения.

В результате было показано, что социально-психологические проблемы жизнедеятельности жителей РЗТ имеют свою специфику. Уровень выраженности проблем у жителей территорий с различным статусом отличается.

Были выделены основные блоки социально-психологических проблем жизнедеятельности и проанализировано влияние половозрастных и образовательных характеристик на уровень обеспокоенности населения.

Оценка производилась с использованием одномерного дисперсионного анализа. Выявлено, что на РЗТ уровень социально-психологической напряженности обусловлен образовательным уровнем обследованных, возрастом, а также взаимодействием этих двух факторов. При этом показано, что пол обследованных жителей РЗТ при учете факторов возраста и образования не оказывает значимого влияния на уровень социально-психологической напряженности.

В молодом возрасте уровень социально-психологической напряженности несколько выше у обследованных, не имеющих среднего или высшего профессионального образования.

По-видимому, это связано со сложностями социальной адаптации у лиц, которые не имеют профессионального образования или только проходят обучение.

В среднем возрасте уровень социально-психологической напряженности выше у обследованных, имеющих среднее профессиональное и высшее образование.

В группе лиц пожилого возраста также можно отметить увеличение показателя социально-психологической напряженности с возрастанием образовательного уровня обследованных.

Результат анализа выраженности стрессовых реакций населения РЗТ показал следующее. Методом кластерного анализа выборка была разделена на три группы, по уровню выраженности стрессовых реакций. Сопоставление результатов деления выборки с рекомендациями авторов методики IES-R позволило дать содержательную интерпретацию полученным группам.

На протяжении последних 10 лет, по результатам мониторинга, уровень выраженности стрессовых реакций населения РТЗ России стабильно снижается. Сокращается доля обследованных, относимых к группе риска.

Было доказано существование различий в уровне стрессовых реакций, обусловленных радиационным фактором, населения на РЗТ и РНТ. Показано, что наиболее высокий уровень стрессовых реакций наблюдается на территории со льготным социально-экономическим статусом. Несколько меньшие показатели выраженности стрессовых реакций – в зоне с правом на отселение. Меньше всего подвержены стрессовым реакциям, обусловленным радиационным фактором, жители РНТ и ЗО.

Оценка влияния пола, возраста, а также сочетанного влияния этих характеристик на показатель выраженности стрессовых реакций, обусловленных радиационным фактором, позволила отметить следующее. Степень и характер влияния половозрастных характеристик на выраженность психологических стрессовых реакций на РЗТ и РНТ отличаются. Для жителей РНТ в отношении стрессовых реакций, обусловленных радиационным фактором, характерны выраженные гендерные различия. Уровень выраженности стрессовых реакций у женщин значительно превышает таковой у мужчин.

Оценка взаимосвязи пола, возраста и уровня выраженности реакции вторжения у населения РЗТ показала, что наблюдаются низкие значения выраженности указанной стрессовой реакции в молодом возрасте и её резкое увеличение в среднем и пожилом возрасте. Значимых различий в уровне и динамике изменения уровня выраженности реакции вторжения у мужчин и женщин не установлено.

Установлено, что уровень выраженности реакции избегания также увеличивается с возрастом, динамика изменения показателей у женщин и мужчин значимо не отличается, и при этом уровень выраженности данной стрессовой реакции у женщин во всех возрастных группах более высокий.

На РЗТ практически не отмечено различий в уровне стрессовых реакций у мужчин и женщин. При этом и на РНТ, и на РЗТ с возрастом выраженность психологических стрессовых реакций увеличивается. Анализ взаимосвязи пола, возраста и уровня выраженности реакции физиологической возбудимости у населения РЗТ с помощью дисперсионного анализа показал, что на уровень выраженности реакции избегания оказывает влияние лишь фактор возраста.

Выявлено, что при анализе данных, полученных на РЗТ, не наблюдается статистически значимого влияния характеристики пола, а также сочетанного влияния

характеристик пола и возраста на уровень показателя стрессовой реакции избегания. Мы можем наблюдать сравнительно невысокие показатели выраженности реакции физиологической возбудимости в молодом возрасте и повышение значений в среднем и пожилом возрасте как у мужчин, так и у женщин.

При анализе влияния образовательного уровня, возраста и пола обследованных на уровень выраженности стрессовых реакций было выявлено, что на РЗТ уровень стрессовых реакций обусловлен возрастом обследованных, уровнем образования а также взаимодействием этих двух факторов: при этом пол обследованных жителей РЗТ, по результатам анализа, не оказывает значимого влияния на общий уровень выраженности стрессовых реакций.

С возрастом уровень стрессовых реакций увеличивается. Также становятся более выраженными различия в уровне стрессовых реакций у обследованных разного образовательного уровня. Так, в группе обследованных пожилого возраста наибольший уровень выраженности стрессовых реакций наблюдается у жителей РЗТ с высшим образованием, в группе среднего возраста – у обследованных с высшим с средним специальным образованием, в группе молодого возраста – у лиц высшим и средним образованием.

Показано, что уровень выраженности всех стрессовых реакций имеет положительные корреляционные связи с уровнем обеспокоенности социально-психологическими проблемами. Мы можем говорить о том, что повышение уровня стрессовых реакций у населения РЗТ сопровождается ростом обеспокоенности населения социально-психологическими проблемами жизнедеятельности.

Результаты изучения защитно-совладающего поведения и копинг-стратегий поведения жителей РЗТ показали, что существуют различия в показателях выраженности копинг-стратегии избегания между группами, представляющими различные статусные зоны. Отмечено, что существуют значимые различия между показателями выраженности копинг-стратегии избегание у жителей ЗПО и населения других статусных зон. Жители ЗПО чаще других прибегают к использованию этой копинг-стратегии.

Установлено, но на РЗТ фактор пола оказывает значимое влияние на выраженность таких поведенческих копинг-стратегий, как поиск социальной поддержки, вступление в социальный контакт и асоциальные действия. Первые две стратегии чаще применяются женщинами, а последняя – мужчинами. При обследовании населения РНТ влияния фактора пола на особенности защитно-совладающего поведения населения не было выявлено. Респонденты с высоким уровнем выраженности копинг-стратегии «поиск социальной поддержки» нуждаются в поддержке ученых, врачей, учителей, экологов и других специалистов. Это обусловлено тем, что больше всего жители, особенно зон экологического неблагополучия, озабочены своим здоровьем и экологическими проблемами.

Исходя из этого, необходимо постоянно совершенствовать формы информационно-психологической работы с населением. Одним из способов организации такой работы является информационное взаимодействие между представителями науки и заинтересованными первичными специалистами на местах, которые непосредственно работают с населением. Это было реализовано в виде обучающих курсов или семинаров для групп первичных специалистов. Сведения и информационные материалы, получаемые при проведении указанных мероприятий, эти специалисты доводили до населения в ходе своей профессиональной деятельности. Это позволило обеспечить население пострадавших

территорий услугами консультативной помощи. Такая двухступенчатая схема информирования населения РЗТ получила название дистанционного консультирования.

Результаты социально-психологического мониторинга о выраженности социально-психологических проблем жизнедеятельности и стрессовых реакциях населения различных зон проживания на РЗТ необходимо учитывать при принятии и коррекции социальных решений (нормативных актов), федеральных и региональных программ, направленных на разработку комплекса эффективных технологий, реализацию и совершенствование системы мер по социально-психологической адаптации населения и формированию культуры безопасности жизнедеятельности.

Таким образом, результаты исследования позволили в порядке обобщения сделать два важных вывода.

Во первых, в отдаленном периоде (2004–2014 гг.) после аварии на ЧАЭС уровень выраженности социально-психологических проблем жизнедеятельности и социально-психологической напряженности у населения радиоактивно загрязнённых территорий России значительно снизился. Однако, этот показатель достоверно выше у населения РЗТ в сравнении с РНТ. При этом структура и ведущие факторы (признаки) указанных проблем имеют специфику у населения радиоактивно загрязнённых и незагрязнённых территорий, различных зон проживания, гендерно-возрастных и образовательных характеристик.

Во вторых, уровень выраженности и структура стрессовых реакций и стратегий копинг-поведения у населения различных статусных зон радиоактивно загрязнённых территорий в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС имеют особенности в сравнении с населением радиоактивно незагрязнённых территорий и значительно детерминированы возрастом, уровнем образования и социально-психологическими проблемами жизнедеятельности населения. Это необходимо учитывать при организации социально-психологической работы с населением РЗТ.

Литература

- 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Руководство для врачей)/под ред. проф. С.С. Алексанина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. – 735 с.*
- Абрамова В.Н.* Взгляд психолога на Чернобыльскую аварию // Наука и жизнь. – 1988. – Т.11. – С. 78–81.
- Абрамова В.Н.* Психологические последствия восприятия радиационного риска для населения и участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы // Наследие Чернобыля. Калуга: Облиздат, 2001. – №3. – С. 153–156.
- Александровский Ю.А.* Состояние психической дезадаптации в экстремальных условиях (по материалам аварии на ЧАЭС) / Ю.А. Александровский, Г.М. Румянцева, Б.П. Шукин // Журн. невропатол. и психиатр. – 1989. – Т.89, №5. – С. 111–116.
- Белых Т.В.* Психологические детерминанты сформированности культуры безопасности жизнедеятельности у населения радиоактивно загрязнённых территорий в отдалённом периоде: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – СПб, 2014.
- Беннет Б.* Медицинские последствия Чернобыльской аварии и социальные программы здравоохранения / М. Репачоли, Ж. Карр. – Женева, 2006. – 190 с.
- Вишневецкая В.П.* Психология образа болезни у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с психосоматической патологией (концепция, феноменология, особенности формирования и коррекции) : дис. ... д-ра психол. наук. – Минск, 2004. – 409 с.
- Водопьянова Н.Е.* Психодиагностика стресса. – СПб.: Питер, 2009. – 329 с.
- Гуманитарные последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Стратегия реабилитации / Отчет, подготовленный по поручению ПРООН и ЮНИСЕФ при поддержке УКГД ООН и ВОЗ. – Минск: Юнипак, 2002. – 75 с.*
- Гуськова А.С.* Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение (обзор) / И.Н. Шакирова // Журн. невропатол. и психиатр. – 1989. – Т.89, №2. – С.138–142.
- Зыкова И.А.* Мониторинг социально-психологических эффектов у населения радиоактивно-загрязнённых территорий [Текст] // Пособие для врачей / И.А. Зыкова, Г.В. Архангельская. – СПб., 1999. – 25 с.
- Зыкова И.А.* Радиотревожность населения загрязнённых территорий и меры по ее снижению / И.А. Зыкова, Г.В. Архангельская. – СПб., 2007. – 24 с.
- Ильин Л.А.* Реалии и мифы Чернобыля. – М., 1994. – 446 с.
- Марченко Т.А., Мельницкая Т.Б., Рыбников В. Ю., Симонов А.В.* Информационно-психологическая безопасность от риска радиационного поражения: концепция, принципы, модель, рекомендации. – М.: Российское отделение Российско-Белорусского информационного центра по проблемам преодоления последствий Чернобыльской катастрофы, 2009. – 240 с.

- Краснов В.Н.* Клинико-патогенетическая оценка нервно-психических расстройств у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и подходы к терапии / М.М. Юркин, Б.Е. Петренко // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья. Материалы ВОЗ. – М., 1995. – С. 98–107.
- Либерман А.Н.* Радиация и стресс. – СПб., 2002. – 138 с.
- Марченко Т.А.* Медико-психологическая реабилитация населения, пострадавшего в крупномасштабных радиационных катастрофах, в отдаленном периоде: концепция, принципы, технологии (на примере аварии на Чернобыльской АЭС): дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 365 с.
- Марченко Т.А.* Социальная защита и реабилитация населения после крупномасштабных радиационных аварий и катастроф. Монография. – М: Политехника-сервис, 2003. – 80 с.
- Международная шкала ядерных событий (ИНЕС) / ред. Е. К. Жук. – Вена: Международное агентство по атомной энергии, 2001. – 88 с.
- Мельницкая Т.Б.* Информационно-психологическая безопасность населения в условиях риска радиационного воздействия: концепция, модель, технологии : дис. ... д-ра психол. наук. – Обнинск, 2009. – 429 с.
- Мельницкая Т.Б.* Шкала оценки влияния травматического события (IES-R) применительно к радиационному фактору / Т.Б. Мельницкая, А.В. Хавыло, Т.В. Белых // Психологические исследования: электрон. науч. журн. – 2011. – Т.5, №19 URL: <http://psystudy.ru/index.php/num/2011n5-19/546-melnitskaya-et-al-19.html> (1,0/0,3 п.л.).
- Мельницкая Т.Б., Рыбников В.Ю., Хавыло А.В.* Социально-психологические проблемы жизнедеятельности и стрессовые реакции населения в отдаленном периоде после аварии на Чернобыльской АЭС. Монография. – СПб.: Политехника-Сервис, 2014. – 150 с.
- Нягу А.И.* Диагностика и лечение психоневрологических расстройств у пострадавших в связи с аварией на Чернобыльской АЭС: Метод. реком. / А.И. Нягу, А.К. Напреенко, А.П. Харченко. – Киев, 1995. – 45 с.
- Оптимизация международных усилий в деле изучения, смягчения и минимизации последствий Чернобыльской катастрофы // Доклад Генерального секретаря ООН, 01.09.2010. – 29 с.*
- Радиационные катастрофы и психическое здоровье населения / Г.М. Румянцева, Т.М. Левина, Д.В. Плыплина [и др.] // Рос. психiatr. журн. – 1998. – Т.2. – С.35–41.*
- Решетникова Е.М.* Психологический статус ликвидаторов аварии на ЧАЭС: отдаленные последствия и реабилитация : дис. ... канд. психол. наук. – СПб., 2011. – 156 с.
- Румянцева Г.М.* Радиационные инциденты и психическое здоровье населения / О.В. Чинкина, Л.Н. Бежина. – М: ФГУ "ГНЦССП", 2009. – 288 с.
- Румянцева Г.М.* Роль радиационных и психологических факторов в формировании невротических симптомов у населения, вовлеченного в аварию на ЧАЭС / Г.М. Румянцева, П. Аллен, Т.М. Левина // Медицина катастроф. – 1996. – Т.4, №16. – С. 61–70.
- Рыбников В.Ю., Марченко Т.А.* Медико-психологическая реабилитация населения после крупномасштабных радиационных аварий: Монография. – М.: Копи-Р, 2004. – 180 с.
- Рыбников В.Ю., Марченко Т.А., Мельницкая Т.Б., Симонов А.В.* Информационно-психологическая безопасность и социально психологическая реабилитация и адаптация населения. – М.: Российско-Белорусский информационный центр по проблемам преодоления последствий Чернобыльской катастрофы, 2008. – 84 с.
- Симонов А.В.* Информационно-психологическая защита населения радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси после аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде : дис. ... канд. психол. наук. – М., 2010. – 207 с.
- Тарабрина Н.В.* Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб.: Питер, 2001. – 268 с.
- Тарабрина Н.В.* Психология посттравматического стресса. – СПб., 2008. – 50 с.
- Хавыло А.В.* Социально-психологические проблемы жизнедеятельности и стрессовые реакции населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях России после аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. психотер. – 2014. – №52 (57). – С. 80–92.

ГЛАВА 7

ЭКСПЕРТИЗА ПРИЧИННОЙ СВЯЗИ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ РАДИАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ УЩЕРБА ЗДОРОВЬЮ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

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 и межведомственных экспертных советов 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 порядок 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 № 3061-1 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 Чернобыльской 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 25-летний период (1990–2015 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 г. и приравненных к ним категорий граждан позволяют рассматривать возникновение ряда заболеваний (солидные злокачественные новообразования, гемобластозы) как вероятностный (стохастический) эффект воздействия радиации при условии совпадения латентного периода с установленным в эпидемиологических наблюдениях (Иванов В.К., Цыб А.Ф. и др., 1999).

Положительное экспертное решение в 1990–2004 г. 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 г. на производственном объединении «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в р. 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 г. на производственном
объединении «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в р. 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

*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 (D₃₇–D₄₈), доброкачественных новообразований (D₁₀–D₃₆) 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 (Бебешко В.Г. и др., 1996; Хомазюк И.Н. и др., 1996; Иванов В.К., Цыб А.Ф., 2002) 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 случаях, когда полученная эффективная доза облучения превышает предельно допустимую, 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.

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, утверждена приказом Минздравсоцразвития России от 31 января 2007 г. № 77), 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 радиационным воздействием при выполнении 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 радиационным воздействием при выполнении работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Опыт практической работы показывает, что нельзя руководствоваться причиной смерти, указанной в свидетельстве 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 не установленной.

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 учитываются 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 др., 2002), 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 годов 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 вероятно 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.

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.

Ежегодно 6 межведомственных экспертных советов рассматривают более 3 тыс. обращений граждан по вопросам связи заболеваний, инвалидности и смерти с воздействием ионизирующего излучения вследствие радиационных аварий. Наиболее часто (до 85%) пациенты обращаются для решения экспертных вопросов в отношении онкологических заболеваний и болезней системы кровообращения. Около 50% проводимых межведомственными экспертными советами экспертиз завершаются решениями о наличии связи заболеваний (инвалидности и смерти) с воздействием ионизирующего излучения. Для новообразований данный процент положительных решений может достигать 86, для сердечно-сосудистых заболеваний – до 49%. Подробные результаты деятельности межведомственных экспертных советов за 2010–2014 гг. представлены в таблицах 7.1 и 7.2.

Таблица 7.1.

Результаты деятельности МЭС за 2010-2014гг.

Год	Всего обращений	Из них		В том числе по основным нозологическим формам (от обратившихся с данной нозологической формой)			
		Связь с воздействием ИИ (по всем нозологическим формам), %		Новообразования: связь с воздействием ИИ, %		Болезни системы кровообращения: связь с воздействием ИИ, %	
		Установлена	Нет	Установлена	Нет	Установлена	Нет
2010	3330	57,2	38,6	85,6	11,9	43,9	49,7
2011	3660	52,7	36,5	86,4	13,6	44,4	53,2
2012	3251	48,8	51,2	69,2	19,2	31,6	51,6
2013	3176	52,7	36,0	80,9	16,9	45,8	47,2
2014	2547	53,1	35,5	73,8	21,9	48,5	43,3

Удельный вес основных заболеваний от общего количества рассмотренных обращений

Год	Нозологические формы	
	Новообразования, %	Болезни системы кровообращения, %
2010	37,0	20,2
2011	39,5	32,9
2012	41,1	38,8
2013	37,9	43,5
2014	52,9	31,4

Литература

- Бебешко В.Г., Базыка Д.А., Хомазюк И.Н. и др.* Комплексная клиническая оценка состояния здоровья сотрудников объекта «Укрытие» // Чернобыльская атомная электростанция – Славутич: Медицинские аспекты; Киев: Вища школа, 1996. – С. 51–134.
- Бебешко В.Г., Хомазюк И.Н., Варшавская А.Н. и др.* Анализ причин смерти и их связь с особенностями течения болезней // 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: Вышэйш. школа, 1994. – 571 с.
- 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, 181–199, 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.
- Публикация 103-й Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ).* / Пер. с англ. / под общей ред. М.Ф.Киселева и Н.К.Шандалы. – М.: изд. ООО ПКФ «Алана», 2009 – 343 с.
- Шантырь И.И., Астафьев О.М., Макарова Н.В.* Состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. – СПб., 2002. – С. 5–111.
- Хомазюк И.Н., Ковалев А.С., Чебанюк С.В. и др.* Болезни системы кровообращения // Чернобыльская атомная электростанция – Славутич: Медицинские аспекты; Киев: Вища школа – 1996. – С. 147 – 164, 275 – 284.
- 56-я сессия МКДАР при ООН.* Доклад генеральной Ассамблеи ООН «Источники и последствия НКДАР ООН», 2008 – 202 с.
- Гуськова А.К., Краснюк В.И.* Последствия для здоровья аварии ЧАЭС: основные итоги и нерешённые проблемы. // Радиаци. гиг., – том 4, № 4, – СПб., 2011. – С. 5–15.

ГЛАВА 8
НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТАТЕЙ
ПО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИМ
ПРОБЛЕМАМ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ (2005–2015 гг.)

Науковедение, или наука о науке, – отрасль исследований, изучающая закономерности функционирования и развития науки, структуру и динамику научной деятельности, взаимодействие науки с другими социальными институтами и сферами материальной и духовной жизни общества. Цель науковедения – разработка теоретического понимания науки, определение способов и критериев ее рационального участия в жизни и развитии общества.

Область науковедения, которая изучает статистические исследования структуры и динамики информационных документов, называется наукометрией. Использование математических и статистических методов для анализа документальных потоков относится уже к библиометрии как исследовательскому методу наукометрической практики (Маркусова В.А., 2005; De Price Solla D.J., 1976).

Развитие отрасли знания оценивают при помощи: 1) статистических показателей (затраты на исследования и разработки, численность научного персонала и пр.); 2) анализа патентно-ассоциированных документов; 3) мнений профессиональных экспертов; 4) наукометрических показателей (подсчет числа публикаций, их цитируемость, контент-анализ, тезаурусный метод и др.). Если сведения, относящиеся к первым группам, отражают начальные стадии инновационного процесса, то данные последних показывают степень активности и продуктивности направлений исследований, их вклад в развитие научного знания.

Наиболее оперативно научная информация отражается в научных статьях. Научная статья – законченное авторское произведение, описывающее результаты оригинального научного исследования (первичная, экспериментальная статья) или посвященная рассмотрению ранее опубликованных научных статей, связанных общей темой (обзорная статья). В первичных (экспериментальных) научных статьях излагается существенная информация о проведенном исследовании в форме, позволяющей научному сообществу изучить исследование, воспроизвести эксперименты, а также оценить рассуждения и сделанные из них выводы. Обзорные научные статьи предназначены для обобщения, анализа, оценки, суммирования или синтеза ранее опубликованной информации (первичных научных публикаций). Достаточно часто в научной статье сочетаются оба типа научных текстов, включая обзорную и оригинальную части.

Обобщенные статистические результаты показывают, что в мире 75 тыс. научных журналов ежегодно издают 11,2 млн статей. По данным Российского индекса научного цитирования, в последние годы в России ежегодно выходят в свет не менее 4500 научных журналов, которые публикуют 500 тыс. научных статей. В мире трудятся около 7,5 млн научных работников, которые участвуют в научных исследованиях (исследователи), в том числе в США – 1,5 млн, Китае – 1,3 млн, России – 0,38 млн, Германии – 0,35 млн. Среднестатистический иностранный исследователь ежегодно публикует по 1,5–2,0 научной статьи, отечественный – 1,7 статьи. Журнальные статьи, как наиболее массовый вид публикаций, представляют особый интерес для анализа масштабов, структуры и источников развития научных исследований.

В настоящее время наиболее известными политематическими реферативно-библиографическими базами (БД), которые рассчитывают наукометрические показатели

статей в мире, являются Web of Science Core Collection (WoS CC) и Scopus. Считается, что БД Scopus содержит на 20% больше реферативной информации, чем WoS CC (Falagas M.E. и др., 2007). Если это и так, то только для публикаций после 1996 г. WoS CC обрабатывает 12,5 тыс. журналов и индексирует около 1,98 млн статей, Scopus – 21,5 тыс. журналов и 2,18 млн статей. Например, на 12.02.2015 г. БД WoS CC содержала 8793 публикации, изданных в 1986–2015 гг. и связанных с аварией на ЧАЭС, Scopus – 9875 документов, или больше на 12,3%.

Поисковые условия в БД Scopus [ключевое слово «Chernobyl», годы (2005–2015), тип публикации (Article or Review) и режим поиска (Article Title, Abstract, Keywords)] позволили найти 2485 откликов, в том числе на 2168 статей и 317 обзоров, в WoS CC 2334, 2186 и 148 соответственно. Ежегодно в Scopus индексировались (226±13) статей, в WoS CC – (212±9). Динамика количества статей и обзоров (далее – статей) представлена на рис. 8.1. На линиях динамики статей БД WoS CC и Scopus отмечаются увеличения количества публикаций в 2006 и 2011 годы, что может быть связано с печальными датами 20- и 25-летием аварии на ЧАЭС. Конгруэнтность кривых статистически недостоверная ($r=0,44$; $p>0,05$). Полиномиальные тренды при низких коэффициентах детерминации приближаются к горизонтальной прямой линии.

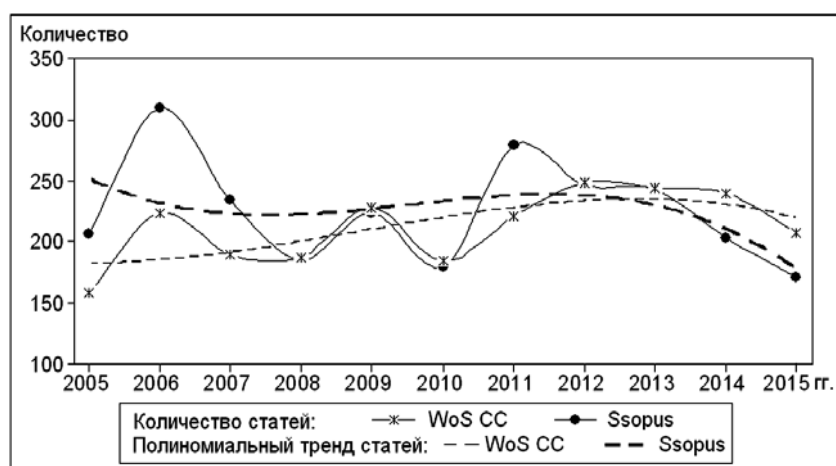


Рис. 8.1. Динамика количества статей мира по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в WoS CC и Scopus.

В табл. 8.1 сведены 10 стран, опубликовавших наибольшее количество статей в мире в 2005–2015 гг. по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Доля указанных стран в мировой массив статей по БД WoS CC составляет 98,8%, Scopus – 83,5%. Отмечается недостаточный вклад российских ученых в подготовку статей. Например, российские и украинские авторы издали практически одинаковое число статей при несоизмеримых показателях в количестве исследователей и выделяемых материальных ресурсов на научные исследования и разработки.

Таблица 8.1

Страны, опубликовавшие наибольшее количество статей в мире по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 2005–2015 гг., n (%)

Страна	Мировая БД		Страна	Мировая БД	
	WoS CC	Scopus		WoS CC	Scopus
США	494 (21,2)	424 (17,1)	Великобритания	207 (8,9)	171 (6,9)
Россия	284 (12,2)	308 (12,4)	Германия	203 (8,7)	192 (7,7)
Украина	268 (11,5)	361 (14,5)	Беларусь	123 (5,3)	133 (5,4)
Франция	256 (11,0)	210 (8,5)	Италия	99 (4,2)	77 (3,1)
Япония	278 (11,9)	154 (6,2)	Польша	93 (4,0)	45 (1,8)

Низкая интеграция российских ученых в мировое научное сообщество и недостаточная их публикационная активность в зарубежных изданиях [в мировых БД с

Россией аффилируется не более 3% статей, что составляет около 10 % отечественных публикаций (Гохберг Л.М., Стгиева Г.С., 2007; Абдрахманова Г.И. и др., 2011)] обусловили необходимость разработки национальной реферативно-библиографической БД.

Выиграв конкурс Минобрнауки России, сотрудники Научной электронной библиотеки (НЭБ) начали формировать электронный массив сведений об отечественных публикациях. Помимо библиографических данных (авторы, название, сведения об организации, издательстве и выходные данные), представляются рефераты, ключевые слова публикаций и списки используемой литературы. Созданный массив журнальных статей составляет основу для расчета Российского индекса научного цитирования (РИНЦ). Наиболее полно сведения об отечественных публикациях представлены с 2005 г. В настоящее время РИНЦ включает сведения (<http://www.elibrary.ru>):

- по более 4500 российским научным журналам (5 млн публикаций за 2005–2015 гг.), в том числе доступ к полным текстам статей имеется у около 3500 журналов, из них 2800 журналов представляют доступ бесплатно;

- по 11 000 российским образовательным организациям и научным учреждениям;

- по более 600 тыс. российским авторам.

По нашему мнению, включение монографий, диссертаций, сборников работ, материалов конференций, патентов и других документов в РИНЦ вносит некоторую путаницу при проведении наукометрического анализа отраслей науки. Если статьи из научных журналов по перечню ВАК Минобрнауки России в обязательном порядке должны быть проиндексированы в РИНЦ, то таких правил нет для книжных изданий. В этом случае повышение инновационного статуса отрасли знания или организации во многом может зависеть от доброй воли при направлении в НЭБ монографий, материалов конференций, сборников работ, диссертаций и других публикаций. В международной практике при учете публикаций и цитирований в основном используются журнальные статьи.

Наукометрические показатели. В 1950-х годах Ю. Гарфилд высказал идею о том, что на основе анализа библиографического списка литературы в журнальных статьях можно проводить оценку качества исследований и результативность участников научной деятельности (Garfield E., 1955). С его работ начался этап библиометрического исследования науки в созданном им в 1961 г. Институте научной информации (Institute for Scientific Information, ISI, г. Филадельфия, США). В 1961 г. вышел в свет первый «Указатель цитирования в науке» (Science Citation Index, SCI), который включал работы, опубликованные в 1959–1960 гг. С 1964 г. указатель SCI стал выходить регулярно и расширялся спектр расчета индекса научного цитирования по отраслям науки.

Наиболее распространенным показателем оценки значимости научных публикаций является подсчет цитирований (библиографических ссылок) – упоминаний статьи «А» в списке литературы или в постраничной библиографической ссылке статьи «Б». Если в тексте одной статьи другая публикация упоминается несколько раз, это считается одним цитированием. Доля всех ссылок (за определенный промежуток времени) автора (журнала, организации) на самого себя называется самоцитированием. В научном сообществе допускается не более 15–25% самоцитируемых ссылок. Повышенный уровень самоцитирований наблюдается у авторов из США и Китая. Некоторые аспекты теории цитирований и подробные классификации видов цитирований приведены в публикации (Бредихин С.В., Кузнецов А.Ю., Щербакова Н.Г., 2013).

Старение информации – несоответствие ее формы и содержания нуждам и полезности потребителей – обуславливается объективными и субъективными причинами. Старение

информации определяет не время, а появление новых более полных и достоверных сведений. Если содержание информации отражает естественные законы, то оно может не изменяться достаточно долго. По аналогии с периодом полураспада радиоактивных веществ библиотечарь Р. Бартон и физик Р. Кеблер из США ввели понятие «полупериод жизни научных статей» – время, в течение которого была опубликована половина всей используемой в настоящее время литературы по определенной отрасли науки или предмету исследований. Оказалось, что период 50% всех цитируемых работ (полупериод жизни публикаций) по физике составил 4,6 года, физиологии – 7,2 года, по химии – 8,1 года, математике – 10,5 лет, геологии – 11,8 года, истории – 16,3 года. Можно полагать, что при поиске научной информации 5-летний ретроспективный период является обязательным. Таким образом, индекс полупериода жизни публикации (медиана хронологии цитирования/цитируемости) отражает востребованность информации и продолжительность ее влияния. Показатель характеризует быстроту обновления знания, интенсивность прогресса.

Информация рассеивается не только во времени, но и в пространстве. Английский химик и библиограф С. Бредфорд сформулировал закон концентрации–рассеяния информации по источникам информации. Если расположить научные журналы в порядке убывания в них количества публикуемых статей по конкретной теме, то в полученном списке можно выделить ядро журналов, посвященных этой теме, и несколько групп или зон, каждая из которых содержит столько же статей, что и ядро. При этом число журналов в ядре и в других зонах соотносится как $1 : a : a^2$. Например, в статьях по проблемам безопасности в чрезвычайных ситуациях документальные источники будут распределяться следующим образом:

- $\frac{1}{3}$ статей издаются в небольшом количестве журналов («ядерные» журналы), в которых публикуются только материалы, непосредственно касающиеся безопасности в чрезвычайных ситуациях. Таких отечественных журналов, соотносящихся с рубрикой 81.93.00 «Безопасность. Аварийно-спасательный службы» Государственного рубрикатора научной и технической информации и выходящих в свет регулярно, в Российском индексе научного цитирования около 30;

- $\frac{1}{3}$ статей издаются в большом количестве журналов, касающихся наук о жизни. Чтобы в этих журналах было найдено одинаковое количество статей с «ядерными», следует просмотреть уже 30×5 (a – значение найдено экспериментальным путем для некоторых тематических областей) = 150 журналов;

- $\frac{1}{3}$ статей публикуются в очень большом количестве журналов, или $30 \times 5^2 = 750$ журналов.

Таким образом, отечественный массив статей по проблемам чрезвычайных ситуаций может находиться ($30 + 150 + 750$) в 930 журналах.

Индекс Хирша учитывает количество публикаций и их влияние на научное сообщество, отражает количественную характеристику продуктивности ученого (учреждения, журнала) за весь период научной деятельности. Если у автора индекс Хирша равен 7, значит, у него есть 7 статей, которые имеют 7 цитирований и более, а остальные статьи имеют 6 цитирований и менее (Hirsch J.E., 2005).

Кроме перечисленных показателей, существуют и другие, которые постоянно совершенствуются. Модификации индексов позволяют объективизировать процесс оценивания, в том числе, снижать уровень накруток цитирований при сговоре недобросовестных авторов и издателей. Подробные классификации видов цитирований и некоторые аспекты теории цитирований приведены в публикациях (Цыганов А.В., 2013; Акоев М.А. и др., 2014; Евдокимов В.И., 2015).

Увеличение документального потока по проблемам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) обусловило необходимость создания справочно-библиографических пособий и наукометрических публикаций.

Несмотря на достаточно большой поток опубликованных документов по причинам возникновения и ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, работ по их анализу мало (Макеева Е.Н. и др., 1996). В Украине такие исследования проводили сотрудники Института медицинской радиологии им. С.П. Григорьева (г. Харьков) Национальной академии медицинских наук Украины и Украинского центра научно-медицинской информации и патентно-лицензионной работы (г. Киев) Минздрава Украины (Артамонова Н.О. и др., 2006, 2014). Публикации по обзору российских изданий по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (Поступления в библиографическую ..., 2006; Чешик А.А. и др., 2010, 2014; Евдокимов В.И., 2011; Котенко К.В., Бушманов А.Ю., Бирюков А.П., 2011) единичны.

Цель исследования – провести наукометрический анализ журнальных статей по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Объект исследования составила БД НЭБ (<http://elibrary.ru/>), предмет исследования – журнальные научные статьи, опубликованные на русском языке в 2005–2015 гг. На рис. 8.2 изображена схема поиска в БД НЭБ. Активировав опцию «Поисковые запросы» (см. рис. 8.2, п. 1), переходили на страницу поисковой формы. Использовали поисковый запрос (см. рис. 8.2, п. 2): поисковые слова (Чернобыль OR ЧАЭС), режим (статья в журналах; искать в названии публикации, ключевых словах и аннотации), годы (2005–2015).

Поисковые слова следует соединять при помощи операторов. Поисковый оператор ИЛИ (OR) позволяет находить в искомых документах перечисленные условия отдельно или вместе, тем самым расширяет режим поисковых откликов, оператор И (AND) – группирует документы, которые в обязательном порядке должны содержать указанные условия, оператор НЕ (NOT) – исключает документы, которые будут содержать условия поиска, указанные после оператора. Сокращать поисковые слова можно, используя подстановочные символы, например, ? – позволяет проставить одиночный символ (ликвидатор? – ликвидатор, ликвидаторы), * – неограниченное число символов – (пожар* – пожары, пожаровзрывобезопасность), # – обязательный(е) символ(ы) (пожар# – пожарный, но не пожар).

Поисковый запрос позволил найти в БД НЭБ 925 откликов на статьи. На странице результатов поискового запроса найденные статьи можно было просматривать опциями по 20 (см. рис. 8.2, п. 3). Если статья содержит «иконку» с зеленым цветом, возможен просмотр полного текста статьи в формате PDF (см. рис. 8.2, п. 4). В окне «Возможные действия» создавали подборку статей и помещали туда весь найденный массив публикаций (см. рис. 8.2, п. 5). Переходили в созданную подборку (см. рис. 8.2, п. 6). Просмотр статей здесь осуществляется опциями по 100. Исключив ссылки на реферативные журналы (библиографические записи указанных там статей представлены самостоятельно), публикации информационного характера (объявления о научных мероприятиях, рецензиях, юбилеях, и пр.), получили массив, состоящий из 804 журнальных статей, в которых содержались причины возникновения, аспекты развития аварии на ЧАЭС и проблемы ликвидации ее последствий.

При помощи активирования гистограммы «цветная елочка» (см. рис. 8.2, п. 7) переходили на страницу анализа публикаций в подборке (см. рис. 8.2, п. 8). На странице представлена таблица общих показателей подборки (число статей, авторов, цитирований, среднее число цитирований в

расчете на 1 статью, индекс Хирша и пр.) и статистические отчеты (см. рис. 2, п. 9), представленные графиками во всплывающих окнах.

The screenshot displays the search interface of eLIBRARY.RU. It includes a search form with filters for search criteria, location, publication type, and years. The search results show 924 publications found. A specific article is highlighted, and an analysis tool provides statistics on the selected publication set, including the number of publications, authors, and a distribution by thematic rubric.

ПОИСКОВАЯ ФОРМА

Что искать: Чернобыль OR ЧАЭС (2)

Где искать:

- в названии публикации
- в аннотации
- в ключевых словах

Тип публикации:

- статьи в журналах
- книги

Годы публикации: 2005 - 2015

Возможные действия

Черноб+ЧАЭС_Мед-биол_2005- (5)

- Добавить все страницы с результатами поиска в указанную выше подборку
- Анализ публикаций в данной подборке
- Расширенный поиск публикаций в данной подборке

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКОВОГО ЗАПРОСА

ВСЕГО НАЙДЕНО ПУБЛИКАЦИЙ: 924 из 22208419

№	Публикация	Цит.
171	СРЕДНИЕ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ ЖИТЕЛЕЙ ЮГА УКРАИНЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ АВАРИЕЙ НА ЧАЭС (3) <i>Григорьева Л.И.</i> Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2011. Т. 20. № 3. С. 69-82.	0

АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИЙ В ПОДБОРКЕ

Подборка: ЧЕРНОБЫЛЬ+ЧАЭС_2005-2015

Общие показатели:

Общее число публикаций	804
Число авторов	1855
Среднее число публикаций в расчете на одного автора	0,43

Статистические отчеты:

- Распределение публикаций из подборки по тематике (9)
- Распределение публикаций из подборки по журналам
- Распределение публикаций из подборки по организациям

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ТЕМАТИЧЕСКИМ РУБРИКАМ
публикаций из подборки "Чернобыль+ЧАЭС_2005-2015"

№	Тематическая рубрика	Статей
1	Медицина и здравоохранение	386 (10)
2	Биология	144
3	Сельское и лесное хозяйство	43
4	Ядерная техника	33
5	Охрана окружающей среды. Экология человека	21
6	Общие и комплексные проблемы технических и прикладных наук и отраслей народного хозяйства	18

eLIBRARY.RU - Добавление публ

Укажите название для подборки публикаций (6)

Создать Отмена

Рис. 8.2. Схема поиска статей по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

На схеме «Распределение по тематическим рубрикам» активировали тематические рубрики «Медицина и здравоохранение» и «Биология» во всплывающем окне (см. рис. 2, п. 10), а выведенные статьи помещали в новую подборку статей. Таким образом, был создан массив публикаций по медико-биологическим и психологическим проблемам ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, членов их семей и населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях, содержащий 515 научных статьи, проиндексированные в РИНЦ. Библиографический список статей представлен в приложении 6.

Поиск в найденном массиве статей по ключевым словам: «ликвидатор OR (участник ликвидации)» позволил найти 261 откликов, т. е. медико-биологические и психологические проблемы ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС содержали 50,2% статей. Полный текст

имели 75,3% статей, в том числе были доступны пользователю библиотеки бесплатно 25,9%. Подробный алгоритм информационного поиска и анализа массивов статей в РИНЦ и Scopus содержится в публикации (Евдокимов В.И., 2015).

Обобщенный инновационный показатель (ОИП) подборки статей в журнале (организации) оценивали по формуле (1):

$$\text{ОИП} = y = (x_1 + x_2 + x_3 + x_4 + x_5),$$

где $y = \text{ОИП}$; x_1 – количество статей, приходящихся на 1 автора;

x_2 – количество нормализованных цитирований, приходящихся на 1 статью;

x_3 – количество нормализованных цитирований, приходящихся на 1 автора;

x_4 – доля статей, процитированных хотя бы 1 раз.

Нормализованное количество цитирований вычисляли следующим образом: из общего числа цитирований вычитали число самоцитирований, которое превышает допустимый уровень, принятый за 20%. В проанализированных массивах статей допустимый уровень самоцитирований превышался незначительно, поэтому количество цитирований публикаций не нормализовали. При определении ОИП организации показатель, полученный по формуле (1), умножали на коэффициент, который отражал долю авторов учреждения, участвовавших в подготовке статей.

Результаты и их анализ. На рис. 8.3 представлена динамика 804 статей, проиндексированных в РИНЦ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Кривая динамики имеет два подъема в 2006 г. и в 2011 г. (печальные юбилеи 20- и 25-летие возникновения аварии на ЧАЭС соответственно). Полиномиальный тренд при низком коэффициенте детерминации ($R^2=0,53$) напоминает пологую инвертируемую U-кривую с максимальными показателями в 2010–2011 гг. Кривая динамики общего количества отечественных статей достоверно конгруэнтна с динамикой мировых статей в БД WoS CC ($r=0,52$; $p<0,05$) и Scopus ($r=0,55$; $p<0,05$) (см. рис. 8.1). В среднем ежегодно публиковались по (73 ± 7) журнальных статей. Российских статей было 85,1%, украинских – 7,8%, белорусских – 6,2%, прочих государств бывшего СССР – 0,9%.



Рис. 8.3. Динамика статей в РИНЦ в сфере ликвидации последствий аварии ЧАЭС.

Из общего массива статей сформировали подборку статей по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, членов их семей и населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях. В подборку вошли 515 статей, они составили 64,1% публикаций от общего массива статей. Как и следовало ожидать, выявлена высокая конгруэнтность ($r=0,89$; $p<0,001$) динамики количества статей созданных массивов (см. рис. 8.3). Ежегодно публиковались по (47 ± 5) статей по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации

последствий аварии на ЧАЭС. Структура массивов статей по тематике Государственного рубрикатора научной и технической информации (ГРНТИ) изображена на рис. 8.4.

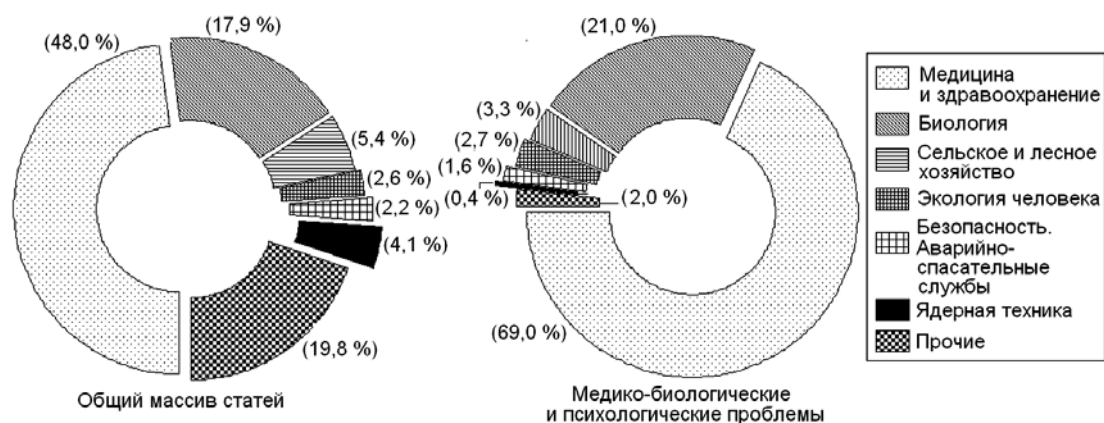


Рис. 8.4. Структура массивов статей в сфере ликвидации последствий аварии ЧАЭС по рубрикам ГРНТИ.

Общие наукометрические показатели массивов статей сгруппированы в табл. 8.2. Отмечается низкий инновационный вклад авторов в подготовку статей. В среднем на 1 автора приходилось около $\frac{1}{3}$ статьи. Среднее число цитирований в расчете на 1 статью по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на ЧАЭС – 1,4. Создается впечатление, что каждая статья была процитирована более 1 раза. Однако расчет показывает, что цитировались хотя бы 1 раз только 38 % статей, или каждая третья статья (см. табл. 8.2). Выявлен довольно приемлемый уровень самоцитирований. Наукометрические показатели массива статей по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на ЧАЭС будут основополагающими при определении ведущих авторов, журналов и организаций.

Таблица 8.2

Общие наукометрические показатели массивов статей

Показатель	Общее количество статей	Статьи по медико-биологическим проблемам
Общее число публикаций	804	515
Общее число соавторов	2400	1672
Среднее число публикаций в расчете на 1 автора	0,34	0,31
Суммарное число цитирований публикаций	917	723
Среднее число цитирований в расчете на 1 статью	1,14	1,40
Среднее число цитирований в расчете на 1 соавтора	0,38	0,45
Число статей, процитированных хотя бы 1 раз, n (%)	260 (32,3)	196 (38,1)
Число самоцитирований, n (%)	171 (18,7)	141 (19,5)
Индекс Хирша	12	11

В общей сложности статьи по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам были изданы в 178 журналах. В табл. 8.3 представлены наукометрические показатели 7 журналов. Журналы расположены по количеству изданных статей. Рассчитан ОИП массивов статей. Следует указать на определенную относительность показателей, так как анализировалось небольшое количество статей. По 12 статей были опубликованы в журнале «Український радіологічний журнал» (Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева, г. Харьков, Республика Украина) и журнале «Проблемы здоровья и экологии» (Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь).

Таблица 8.3

Наукометрические показатели массивов статей ведущих журналов

Журнал (издатель)	Число публикаций	Число соавторов	Число публикаций на 1 автора	Число цитирований	Число цитирований на 1 статью	Число цитирований на 1 автора	Процент статей, процитированных хотя бы 1 раз	Процент самоцитирований	Индекс Хирша	ОИП (ранг)
Медицинская радиология и радиационная безопасность (Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва)	52	127	0,41	95	1,83	0,75	67,3	14,7	5	3,66 (3-й)
Радиационная биология. Радиоэкология (Издательство «Наука» РАН, до 1992 г. Радиобиология, Москва)	45	264	0,17	268	5,96	1,02	86,7	6,7	9	8,02 (1-й)
Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра) (Национальный медицинский исследовательский радиологический центр, г. Обнинск)	37	131	0,28	43	1,16	0,33	51,4	18,6	3	2,28 (5-й)
Радиационная гигиена (Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. проф. П.В. Рамзаева)	23	74	0,31	18	0,78	0,24	30,4	22,2	3	1,63 (6-й)
Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь)	22	71	0,31	6	0,27	0,08	22,7	16,7	1	0,89 (7-й)
Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях (Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, МЧС России Санкт-Петербург)	22	65	0,34	30	1,36	0,46	50,0	13,3	3	2,66 (4-й)
Сибирский вестник психиатрии и наркологии (Научно-исследовательский институт психического здоровья, г. Томск)	15	36	0,42	66	4,40	1,83	93,3	15,2	5	7,58 (2-й)

Таблица 8.4

Наукометрические показатели массивов статей ведущих организаций

Организация (город)	Число публикаций	Число соавторов	Число публикаций на 1 автора	Число цитирований	Число цитирований на 1 статью	Число цитирований на 1 автора	Процент статей, процитированных хотя бы 1 раз	Процент самоцитирований	Индекс Хирша	ОИП с учетом вклада авторов организации (ранг)
Национальный медицинский исследовательский радиологический центр (г. Обнинск)	55	274	0,20	157	2,85	0,57	74,5	10,2	6	3,54 (2-й)
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна (Москва)	41	107	0,38	65	1,59	0,61	48,8	16,9	5	2,86 (3-й)
Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург)	20	61	0,33	21	1,05	0,34	35,0	4,8	3	1,90 (8-й)
Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной радиологии и агроэкологии (г. Обнинск)	16	60	0,27	20	1,25	0,33	37,5	20,0	3	2,04 (6-й)
Научно-исследовательский институт психического здоровья (г. Томск)	16	41	0,39	88	5,50	2,15	93,8	14,8	6	6,57 (1-й)
Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (г. Гомель, Республика Беларусь)	13	37	0,35	12	0,92	0,32	38,5	16,7	2	1,66 (9-й)
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. проф. П.В. Рамзаева (Санкт-Петербург)	12	43	0,28	14	1,17	0,33	50,0	21,4	2	2,01 (7-й)
Институт иммунологии (Москва)	10	69	0,14	21	2,10	0,30	58,3	9,5	2	2,76 (5-й)
Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского (Москва)	10	34	0,29	16	1,60	0,47	60,0	0,0	2	2,78 (4-й)

Указанные иностранные журналы не имели цитирований в РИНЦ и не анализировались. Наибольший ОИП имел созданный массив статей журналов «Радиационная биология. Радиоэкология» (1-й ранг), «Сибирский вестник психиатрии и наркологии» (2-й ранг) и «Медицинская радиология и радиационная безопасность» (3-й ранг).

Статьи по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на ЧАЭС были аффилированы с 124 организациями. В табл. 8.4 представлены наукометрические показатели 9 организаций, авторы которых опубликовали наибольшее количество статей. Как и в предыдущих расчетах (см. табл. 8.3) анализируются наукометрические показатели организаций с небольшим количеством статей. Организации расположены по количеству изданных статей. Рассчитан ОИП с учетом вклада авторов – сотрудников организаций, который оказался высоким и составил от 73 до 94%. 13 статей были аффилированы с Луганским государственным медицинским университетом (Республика Украина). Они не имели цитирований в РИНЦ и поэтому не анализировались. Наибольшие показатели ОИП имели массивы статей Научно-исследовательского института психического здоровья (1-й ранг) и Национального медицинского исследовательского радиологического центра (2-й ранг) и Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна (3-й ранг).

В общей сложности массив 515 статей по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на ЧАЭС был подготовлен 428 авторами. Некоторые из них были соавторами нескольких статей, поэтому количество заявленных авторов в табл. 8.2 оказалось в почти в 4 раза больше. На рис. 8.5 представлены авторы, опубликовавшие наибольшее количество статей. В среднем ведущие авторы ежегодно публиковали по 1–1½ статьи, что вполне соотносится с публикационной активностью исследователей в мире. 4 автора представляли Национальный медицинский исследовательский радиологический центр.

Ранг	Автор (организация)	Число статей
1-й	Иванов Виктор Константинович (Национальный медицинский исследовательский радиологический центр, г. Обнинск)	16
2-й	Бирюков Александр Петрович (Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, г. Москва)	14
	Рудницкий Владислав Александрович (Научно-исследовательский институт психического здоровья, г. Томск)	14
3-й	Панов Алексей Валерьевич (Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной радиологии и агроэкологии, г. Обнинск)	13
4-й	Туманов Константин Александрович (Национальный медицинский исследовательский радиологический центр, г. Обнинск)	12
5-й	Кащеев Валерий Владимирович (Национальный медицинский исследовательский радиологический центр, г. Обнинск)	10
	Максютов Марат Адильевич (Национальный медицинский исследовательский радиологический центр, г. Обнинск)	10
	Орадовская Ида Васильевна (Институт иммунологии, Москва)	10
	Рубанович Александр Владимирович (Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова, г. Москва)	10
	Румянцева Галина Михайловна (Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва)	10
	Теплякова Ольга Вячеславовна (Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург)	10

Рис. 8.5. Авторы, опубликовавшие наибольшее количество статей.

На рис. 8.6 изображено распределение статей по количеству соавторов и цитированиям. 1 автор в статье массива был только в 7,6% статей, авторский коллектив, состоящий из 2–3 авторов, – в 30,2%, 4–5 авторов – в 28,3%, 6 и более авторов – в 33,9% статей. Только 37,8% статей имели оптимальный авторский коллектив – 1–3 автора. Уместно заметить, что создание неоправданно больших авторских коллективов снижает инновационный вклад авторов и ОИП журналов и организаций. На основании ст. 1228 IV раздела Гражданского кодекса России (Гаврилов Э.П. и др., 2007), автором результата интеллектуальной деятельности признается гражданин, творческим трудом которого создан такой результат. Не признаются авторами результата интеллектуальной деятельности граждане, не внесшие личного творческого вклада в создание такого результата, в том числе оказавшие его автору только техническое, консультационное,

организационное или материальное содействие или помощь, либо только способствовавшие оформлению прав на такой результат или его использованию, а также граждане, осуществлявшие контроль за выполнением соответствующих работ.

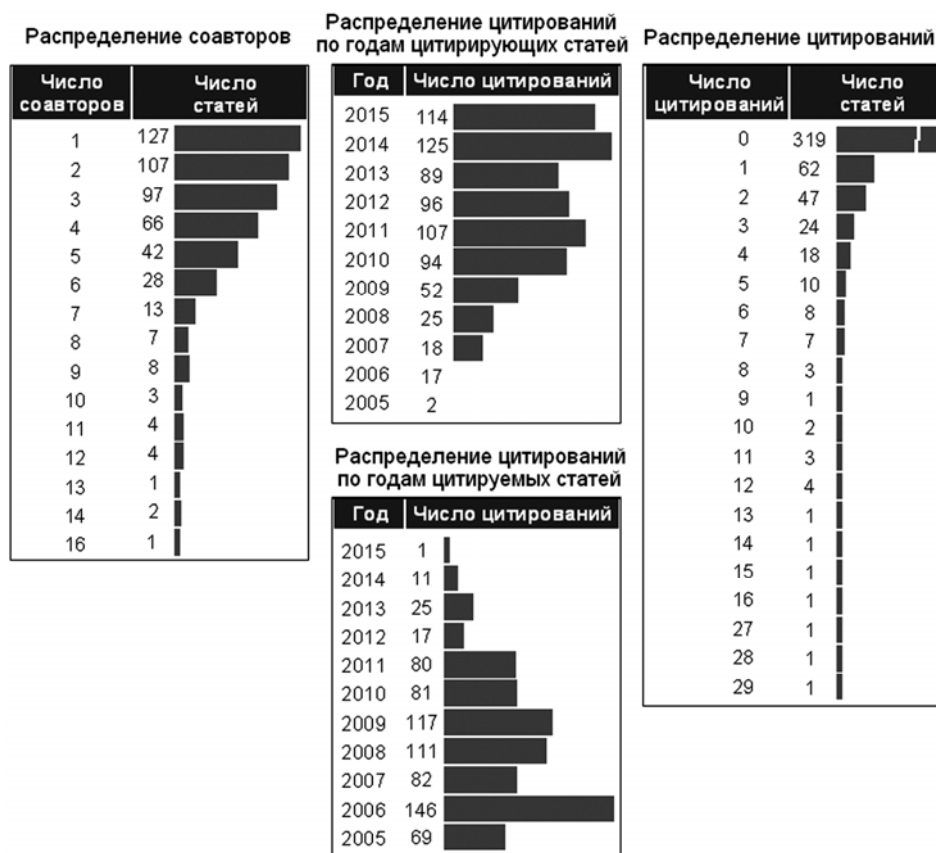


Рис. 8.6. Распределение статей по количеству авторов и цитирований.

Максимальное количество цитирований статей в массиве имели 3 статьи (27–29 цитирований). 11 статей получили 11 цитирований и более, т.е. индекс Хирша равнялся 11. Индекс Хирша в массиве статей стал бы 12, если еще 1 статья с 11 цитированиями (таких статей в анализированном массиве было 14) получит 12-е цитирование (см. табл. 8.2). Само собой разумеется, что значительное количество цитирований было сделано в статьях последних лет (см. рис. 8.6). Распределение цитирований по годам цитируемых статей показало, что медиана хронологии цитирования отечественного массива статей по медико-биологическим и психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на ЧАЭС составила около 6 лет (см. рис. 8.6).

Объектом исследования в 50,2% статей были ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, в 13,6% – дети и подростки, в 12% – население, проживающее на радиоактивно загрязненных территориях. Содержание статей сведено в обобщенные рубрики (табл. 8.5). Как правило, в статьях изучались аспекты нескольких рубрик, поэтому суммарно количество соотнесенных рубрик было больше, чем статей. Именно этот показатель использовался при расчете структуры областей исследований.

На рис. 8.7 представлена динамика вклада обобщенных направлений исследований в общую структуру статей. Проблемы физико-химической биологии (радиобиология, радиозоология, биохимия) изучались в 16,4% статей, общей биологии (генетика, антропология) – в 5%, клинической медицины – в 38,2%, профилактической медицины – в 22,1%, медико-

биологических наук – 8,7%, психологических наук – в 6,3% статей. Наиболее значимыми объектами исследований в сфере клинической медицины стали болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ (5,3% статей), новообразования (5,2%), болезни системы кровообращения (5%), психические болезни и расстройства поведения (3,9%).

Таблица 8.5

Области исследования статей по медико-биологическим проблемам ликвидации аварии на ЧАЭС

Показатель	%
Радиобиология (диагностика и развитие острой лучевой болезни, динамика эффективных доз облучения ликвидаторов и населения, величина и структура доз облучения в зависимости от этапа ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, модификация действующих методик реконструкции доз внутреннего облучения, радиационно-гигиенический мониторинг и пр.)	6,8
Радиоэкология (эффективность защитных мероприятий в сфере сельского хозяйства на радиоактивно загрязненных территориях, оценка снижения активности радионуклидов в почве и водоемах, экологического состояния биоценозов в зоне отчуждения, комплексный экосистемный анализ техногенных изменений состава среды регионов и пр.)	7,9
Биохимия	1,7
Генетические нарушения, полиморфизм генов, цитогенез, хромосомные aberrации	3,0
Антропология (анализ биологического возраста и причин ускорения преждевременного старения, морфологические изменения клеток и пр.)	2,0
Новообразования (II класс МКБ-10), риски возникновения рака молочной и щитовидной железы	5,2
Болезни крови и кроветворных органов (III класс МКБ-10)	1,6
Болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ (IV класс МКБ-10)	5,3
Психические болезни и расстройства поведения (V класс МКБ-10)	3,9
Нервные болезни (VI класс МКБ-10)	2,8
Болезни глаз и ЛОР-органов (VII и VIII классы МКБ-10)	1,1
Болезни системы кровообращения (IX класс МКБ-10)	5,0
Болезни органов дыхания (X класс МКБ-10)	1,1
Болезни органов пищеварения (XI класс МКБ-10)	1,4
Болезни кожи и костно-мышечной системы (XII и XIII классы МКБ-10)	2,3
Соматический, клинико-лабораторный и функциональный статус детей, характеристика облучения внутриутробного и в раннем детском возрасте, конституциональные особенности детей ликвидаторов последствий аварии, заболеваемость детей	8,5
Диагностика и анализ лабораторных клинических данных, оценка регуляции метаболизма и циркадных ритмов уровня некоторых биологических показателей, особенности клинико-иммунологического статуса и пр.	8,7
Организация здравоохранения, учет и анализ заболеваемости, инвалидности и смертности, лонгитюдные исследования, оказание медицинской помощи, диспансеризация, реабилитация, санаторно-курортное лечение, взаимодействие лечебно-профилактических учреждений с территориальными органами управления	14,6
Исследование населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях. Сравнение расчетных оценок индивидуальных доз внутреннего облучения с данными, полученными на основе СИЧ-измерений широких популяционных групп населения, восприятие экологической опасности, источники ошибок интерпретации демографического развития населения, информационно-психологическая защита, адресная реабилитация	7,5
Клиническая и социальная психология, психофизиологический статус, нейропсихология, посттравматическое стрессовое расстройство, психическое здоровье и пр.	6,3
Прочие проблемы	3,3
Итого	100,0

Заключение. Проведенный информационный поиск позволил найти в электронной базе Российского индекса научного цитирования 515 научных статей, опубликованных на русском языке в 2005–2015 гг. по медико-биологическим и социально-психологическим проблемам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Ежегодно публиковались по (53±6) статей. Полиномиальный тренд при невысоком коэффициенте детерминации напоминает инвертируемую U-кривую с максимальными показателями в 2009–2011 гг.

Среднее число цитирований в расчете на 1 статью было 1,40, процитированы хотя бы 1 раз 38,1% статей. Индекс Хирша массива статей составил 11. Распределение цитирований по годам цитируемых статей показало, что медиана хронологии цитирования составила около 6 лет.

Объектом исследования в 50,2% статей были ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, в 13,6% – дети и подростки, в 12% – население, проживающее на радиоактивно загрязненных территориях. Проблемы физико-химической биологии изучались в 16,4% статей,

общей биологии – в 5%, клинической медицины – в 38,2%, профилактической медицины – в 22,1%, медико-биологических наук – в 8,7%, психологических наук – в 6,3% статей.

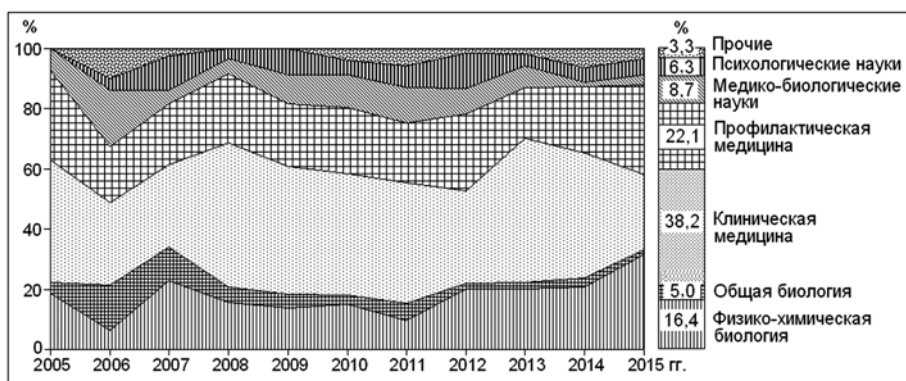


Рис. 8.7. Динамика вклада обобщенных направлений исследований в общую структуру статей.

Электронная база данных Российского индекса научного цитирования открывает большие возможности исследователям. Полный текст имеют 75% статей, в том числе доступны пользователю библиотеки бесплатно 53%. Следует стремиться к открытому доступу публикаций о результатах научных исследований (Московкин В.М., 2015). Наука интернациональна, и налогоплательщики должны знать, на какие исследования тратятся их деньги.

Литература

- Акоев М.А., Маркусова В.А., Москалева О.В., Писляков В.В. Руководство по наукометрии: индикаторы развития наук и технологии : [монография]. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та: Thomson Reuters, 2014. 249 с.
- Артамонова Н.О., Горбань А.С., Кулинич Г.В. [и др.]. Наукометричний аналіз засобів наукової комунікації з проблем медичних наслідків Чорнобильської аварії // Український радіологічний журн. 2014. Т. 22, № 3. С. 48–52.
- Артамонова Н.О., Масіч О.В., Павліченко Ю.В. [и др.]. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: наукометричний аналіз // Український радіологічний журн. 2006. Т. XIV, № 4. С. 471–475.
- Бредихин С.В., Кузнецов А.Ю., Щербакова Н.Г. Анализ цитирования в библиометрии / Ин-т вычислит. математики и математ. геофизики ; НЭИКОН. Новосибирск: М., 2013. 344 с.
- Гаврилов Э.П., Городов О.А., Гришаев С.П. [и др.]. Комментарий к Гражданскому кодексу Российской Федерации: часть четвертая (постатейный). М.: Проспект: ТК Велби, 2007. 782 с.
- Гохберг Л.М., Сеиева Г.С. Библиометрические индикаторы // Форсайт. 2007. Т. 1, № 1. С. 44–53.
- Евдокимов В.И. Анализ авторефератов диссертации по проблемам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (1990–2010 гг.) // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 115–122.
- Евдокимов В.И. Наукометрический анализ отечественных и зарубежных научных статей в сфере чрезвычайных ситуаций (2005–2014 гг.): монография / Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб.: Политехника-сервис, 2015. 110 с.
- Котенко К.В., Бушманов А.Ю., Бирюков А.П. 25 лет после аварии на Чернобыльской АЭС: опыт науки и практики в материалах научно-практических конференций // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011. Т. 56, № 3. С. 5–18.
- Макеева Е.Н., Панич И.А., Дромашко С.Е., Лисовская Т.В. Чернобыльское междисциплинарное информационное поле (Беларусь, Россия, Украина) // 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. С. 3–10.
- Маркусова В.А. Библиометрия как методологическая и инструментальная основа мониторинга развития и информационной поддержки российской науки : автореф. дис. ... д-ра пед. наук. М., 2005. 48 с.
- Московкин В.М. Инициативы открытого доступа и проект Российской декларации об открытом доступе к научному знанию и культурному наследию // Научное издание международного уровня – 2015: современные тенденции в мировой практике редактирования, издания и оценка научных публикаций: материалы 4-й междунар. науч.-практ. конф. СПб., 2015. С. 81–86 (<http://conf.neicon.ru/materials/15-Domestic0515/150527-07-Moskovkin.pdf>).
- Российский инновационный индекс / Г.И. Абдрахманова, Н.В. Городникова, Л.М. Гохберг [и др.]; Нац. исслед. ун-т – Высш. шк. экономики (ВШЭ). М., 2011. 84 с.
- Цыганов А.В. Краткое описание наукометрических показателей, основанных на цитируемости // Управление большими системами. 2013. Спец. вып. 44: Наукометрия и экспертиза в управлении наукой. С. 248–261.
- Чешик А.А. Тканевые реакции органов кроветворения на воздействие ионизирующей радиации (обзор литературы) // Пробл. здоровья и экологии. 2014. № 1 (39). С. 32–37.
- Чешик И.А., Шестерина Е.К., Коваленко В.В., Мельник В.А. Конституциональные особенности детей и подростков, постоянно проживающих в условиях хронического низкодозового радиационного воздействия, как диагностический критерий их здоровья (обзор литературы) // Пробл. здоровья и экологии. 2010. № 1 (23). С. 31–36.
- De Price Solla D.J. A general theory of bibliometric and other cumulative advantage processes // J. of the American Society for information science. 1976. Vol. 27, N 5/6. P. 292–306.
- Falagas M.E., Pitsouni E.I., Malietzis G.A., Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: Strengths and weaknesses // The FASEB J. 2007. Vol. 22, N 2. P. 338–342.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ
АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ:
РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ;
ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ УЧАСТНИКОВ
ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ
АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

30 лет прошло после крупномасштабной радиационной аварии на Чернобыльской атомной электростанции, вследствие которой радиационному воздействию в разной степени подверглись миллионы людей, огромные территории были заражены радиоактивными веществами.

Наряду с экологическими, социально-экономическими и медико-социальными последствиями, вызванными радиацией, авария на ЧАЭС отразилась на соматическом и психическом здоровье населения, проживающего на радиоактивно загрязнённых территориях (РЗТ), а также ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

ЛПА на ЧАЭС – это особая категория граждан, которые совершили героический подвиг. Среди них – пожарные, ликвидировавшие пожар, возникший при аварии, что предотвратило дальнейшее развитие катастрофы. Летчики, которые в условиях высоких уровней радиации сбросили с вертолетов в шахту разрушенного реактора около 5000 т различных материалов, прекратив выбросы радионуклидов из него. Это и военнослужащие, сотрудники МВД России, работники гражданских учреждений и ведомств, которые, рискуя своим здоровьем, проводили дезактивацию АЭС, населенных пунктов на загрязненных территориях, построили укрытие над 4-м аварийным энергоблоком АЭС, что привело к улучшению радиационной обстановки, уменьшению облучения как персонала АЭС, так и населения, проживающего на загрязненных территориях.

Государственная политика Российской Федерации и Союзного государства Россия–Беларусь в сфере здравоохранения направлена на снижение негативных медицинских последствий Чернобыльской катастрофы для населения пострадавших от радиоактивного загрязнения территорий и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. В рамках настоящей монографии нами рассматриваются и анализируются медицинские последствия аварии на ЧАЭС для ЛПА, а также приводятся данные об опыте и особенностях оказания специализированной медицинской помощи ЛПА на ЧАЭС и гражданам, проживающим (проживавшим) на радиоактивно загрязненных территориях.

Одним из основных негативных результатов Чернобыльской катастрофы стало нарушение здоровья ЛПА, участвовавших в ликвидации последствий аварии на самой АЭС.

Среди ликвидаторов, особенно работавших на ЧАЭС в 1986 г., отмечается повышенный уровень заболеваемости и инвалидности в связи с различной соматической патологией. При этом необходимо отметить, что негативные последствия аварии на ЧАЭС определяются не только повышенным радиационным воздействием на людей, но и избыточным стрессовым напряжением и уровнем тревоги, способствующими развитию различных психосоматических нарушений. Анализ имеющихся научных исследований и научных публикаций по проблеме воздействия на человека факторов аварии на ЧАЭС

свидетельствует, что в оценке медицинских последствий аварии на ЧАЭС радиационный фактор не является определяющим. Именно поэтому среди причин, вызывающих нарушения здоровья в результате аварии на ЧАЭС, в настоящее время принято считать не только радиационный, а именно комплекс факторов аварии на ЧАЭС.

К комплексу факторов, воздействовавших на ЛПА, относят:

- внешнее облучение и инкорпорацию радионуклидов, а также ряда токсических веществ, которые попали во внешнюю среду и пищевую цепочку во время мероприятий по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС;

- многолетнее психоэмоциональное перенапряжение, обусловленное фактом «ожидания угрозы здоровью»;

- изменившийся уклад жизни, социальное напряжение в обществе в силу экономических и социальных причин.

Среди лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, к отдаленным последствиям после облучения в дозах, значительно больших, чем после аварии на ЧАЭС, относили возросшую частоту опухолевых заболеваний в течение последующих 30 лет и более (рак толстой кишки, гортани, придаточных пазух носа, матки, яичников, яичек, желудка, щитовидной железы, легких). Следует отметить, что данная тенденция прослеживается и у ЛПА на ЧАЭС.

В данной главе мы резюмируем итоги многолетней работы коллектива Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС РФ по оценке влияния на организм человека факторов радиационной аварии в Чернобыле, а также внедрению новых технологий диагностики, лечения и реабилитации ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде.

Медицинские последствия радиационных аварий довольно разнообразны и сложны, их можно условно распределить на две группы:

- радиологические и токсико-радиологические, являющиеся результатом непосредственного воздействия ионизирующего излучения и токсических компонентов при ликвидации аварии на ЧАЭС;

- различные причины общего расстройства здоровья, обусловленные другими факторами аварии нерадиационной природы.

В большинстве научных публикаций по поводу аварии на ЧАЭС в настоящее время принято говорить о комплексном воздействии факторов аварии на организм человека. Все эти факторы привели к ухудшению состояния здоровья ЛПА. Многолетняя динамика общей заболеваемости ЛПА на протяжении изучаемого периода (с 1987 по 2015 г.) характеризуется постепенным повышением заболеваемости с 1991 по 1999 г. с последующим резким снижением и относительной стабилизацией в 2001–2016 гг. на несколько более высоком уровне, чем в исходных годах (1987–1991 гг.).

Северо-Западный филиал Национального радиационно-эпидемиологического регистра (СЗФ–НРЭР), являющийся структурным подразделением ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, провел анализ многолетней динамики заболеваемости болезнями ведущих классов болезней у ЛПА, что позволило выявить ряд следующих особенностей:

- для большинства классов болезней характерна относительная монотонность и автономность динамики заболеваемости;

- имеются колебания заболеваемости у ЛПА по отдельным нозологиям и классам в различные годы (например, синхронный стремительный рост заболеваемости сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем в 1999 г. с резким спадом после 2000 г.), что позволяет, по опыту других подобных случаев, предположить влияние на данные процессы не этиопатогенетических, а социального фактора (например, закона о льготах для ЛПА на ЧАЭС);

- структура заболеваемости у ЛПА в различных регионах постоянного проживания за один и тот же период времени в РФ существенно различается;

- заболеваемость по таким классам болезней, как сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, имеет прямую корреляцию с возрастом ЛПА.

Учитывая все вышеперечисленные закономерности через 30 лет после аварии на ЧАЭС, можно сделать заключение о преобладающем влиянии факторов нерадиационной природы на показатели распространенности болезней среди ЛПА. На этом фоне популяционные исследования о влиянии радиационного фактора, выраженное слабой дозовой зависимостью уровня заболеваемости, несоизмеримы с силой влияния нерадиационных факторов. Результаты дозиметрического исследования различных категорий ЛПА показали, что у обследованных имела место инкорпорация радиоактивных веществ, прежде всего, короткоживущих гамма-излучающих радионуклидов иода, цезия и др.

При обследовании ЛПА в нашем Центре на высокочувствительном низкофономом спектрометре излучений человека СИЧ-Э, проведенном более чем через 20–25 лет после аварии, не обнаружено наличия в организме радионуклидов. Выявленные у некоторых пациентов малые активности радионуклида цезия-137, не превышающие нормативных допустимых величин, объясняются использованием продуктов питания или даров леса, прежде всего грибов, собранных в районах Ленинградской области с остаточным радиоактивным загрязнением после аварии на ЧАЭС.

Эпидемиологический анализ интенсивности, структуры, динамики и тяжести инвалидности у ЛПА, проживающих на территории Северо-Западного региона России, за 1987–2016 гг. позволил установить определенные закономерности:

- в различиях частоты, динамики и структуры тяжести заболеваний, инвалидности по территориям постоянного проживания в РФ;

- дозовой зависимости инвалидности, которая оказывает значительно более слабое действие на уровни инвалидизации ЛПА, чем влияние причинных факторов нерадиационной природы;

- структуре первичной инвалидности по причинам и тяжести спектра причин, обуславливающих этот процесс, в том числе и причин бытового уровня.

По данным СЗФ НРЭР, за 30-летний период не установлено зависимости уровня смертности от полученной дозы облучения у ЛПА на ЧАЭС, сохраняется более низкий уровень среднегодовой смертности ЛПА в Санкт-Петербурге и других промышленно-развитых регионах по сравнению с другими территориями России.

Эпидемиологическое изучение инвалидности и смертности ЛПА, проживающих в Северо-Западном регионе России, так же как и результаты анализа заболеваемости и распространенности заболеваний, свидетельствуют о преобладающем влиянии на все вышеуказанные статистические показатели местных причинных факторов нерадиационного генеза.

Динамическое изучение состояния здоровья ЛПА позволяет сделать следующий вывод:

- существует зависимость инвалидности и смертности ЛПА от показателей заболеваемости соматическими болезнями и злокачественными новообразованиями;
- влияние на показатели общественного здоровья ЛПА причинных факторов нерадиационной природы значительно более сильное, чем полученная доза внешнего облучения за период участия в работах на ЧАЭС.

Характерной особенностью соматической патологии у ЛПА является ее коморбидность. Так, за 30 лет среднее число заболеваний на одного ЛПА на ЧАЭС увеличилось с 1,4 до 12,1. Особенностью соматической патологии данной когорты является одновременное поражение нескольких систем, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Их состояние здоровья характеризуется полипатологией, длительным течением обострений хронических заболеваний, сопровождающихся снижением показателей иммунной системы организма. В структуре выявленной у ЛПА соматической патологии ведущие места занимают болезни системы кровообращения (25%), костно-мышечной системы (18%) и органов пищеварения (14%).

Стойкая утрата трудоспособности (инвалидность) установлена более чем у 50% ЛПА на ЧАЭС, т.е. каждый второй из них имеет инвалидность, среди которой преобладает II группа утраты трудоспособности. Наиболее часто в качестве причин инвалидности выступают болезни системы кровообращения (55% случаев) и болезни нервной системы (12%).

В последние годы в структуре смертности участников ЛПА на ЧАЭС растет удельный вес болезней системы кровообращения и новообразований. Динамика заболеваемости и первичной инвалидности преимущественно связана с болезнями системы кровообращения, нервной и костно-мышечной систем, органов пищеварения и дыхания.

Это определяет необходимость увеличения объемов оказания им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи.

Отдельно необходимо отметить патологию щитовидной железы. Увеличение заболеваемости раком щитовидной железы, по мнению большинства исследователей, связано с внутренним облучением вследствие избирательного накопления ею радиоактивного йода. Эти процессы особенно активны в случае инкорпорации изотопов йода в районах, эндемичных по зобу и дефициту йода в воде и пищевых продуктах. Именно территории Брянской, Калужской, Смоленской и других регионов РФ, 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.

Заболевания ЩЖ у ЛПА на ЧАЭС можно охарактеризовать двумя синдромами: синдромом увеличения ЩЖ (узловое или диффузное) и синдромом нарушения ее функции (гипертиреоз или гипотиреоз). У ЛПА на ЧАЭС, выполнявших работы в 30-километровой зоне с апреля 1986 г. по ноябрь 1987 г., гипертиреозидные 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%. 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 ЛПА 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, изменению радиочувствительности измененных клеток. Изучение функции ЩЖ у ЛПА на ЧАЭС в отдаленные периоды после аварии (1993–2015 гг.) выявило у них высокую частоту дисфункций и заболеваний щитовидной железы. Ведущим нарушением при этом являлся синдром «низкого T_3 ». Мониторинг гормонального фона по уровню общего T_3 позволил считать, что с 2000-2015 гг. имеется общая тенденция к его нормализации, связанная с изменением периферической конверсии T_4 в T_3 . В то же время отклонения от референтных величин концентраций всех трех гормонов гипоталамусно-гипофизарно-тиреоидной системы ($ТТГ, T_3, T_4$) у ЛПА даже через десятилетия после аварии выявляются у 20% обследованных от общего количества. Кроме этого, у значительной части ЛПА на ЧАЭС отмечаются диссоциация тропных функций гипофиза, понижение активности функциональных связей гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа–надпочечники–гонады. Изменения гормонального статуса сопровождаются нарушением других процессов обмена веществ.

Как показали наши исследования, характер изменений показателей липидного обмена на протяжении 10-летнего периода наблюдения ЛПА оставался постоянным и не зависел от возраста обследованных. За указанный период времени не было выявлено различий по выраженности дислипидемий между пациентами с преимущественно сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, при этом дислипидемия постоянно выявляется примерно у 70% ЛПА. Характерной чертой нарушений липидного обмена являются существенные изменения в составе апобелков липопротеидов, увеличение апобелка В при снижении отношения апоА/апоВ. Последнее в настоящее время рассматривается как самостоятельный и серьезный маркер риска развития атеросклероза сосудов.

Сравнительный анализ показателей тромбоцитарной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом степени риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) показал, что у ликвидаторов со средним и высоким сосудистым риском имеет место высокая тромбоцитарная активность. Последняя проявилась достоверным увеличением числа тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, и увеличением размеров агрегатов тромбоцитов.

Анализ влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на показатели функциональной активности тромбоцитов показал, что высокая функциональная активность характерна для ликвидаторов с артериальной гипертензией и в возрасте старше 55 лет.

Одновременно установлены признаки дисфункции эндотелия, проявившейся достоверным увеличением концентрации t-РА (активатора плазминогена), фибриногена и фибринопептида А (FPA) в плазме крови у ликвидаторов с высокой и средней степенью сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, помимо нарушения липидного обмена, у ликвидаторов с сосудистой патологией развивается целый комплекс биохимических сдвигов, свидетельствующих о роли повреждения эндотелия как важного патогенетического фактора атеросклероза.

Данному патогенетическому механизму способствуют активация свободнорадикального окисления липидов и некоторые цитокины, нарушения обмена гомоцистеина, которые определяется у ликвидаторов с сосудистой патологией. Данные факторы обладают способностью напрямую взаимодействовать с клетками эндотелия, повреждая его и изменяя тонус сосудов. Феномен воспаления, признаком которого являются повышенные уровни С-реактивного белка и рост значений провоспалительных цитокинов у ликвидаторов, способствует повреждению эндотелия сосудов. Значимым маркёром дисфункции эндотелия является эндотелин-1 (ЭТ-1), уровень которого повышен у ЛПА. При этом следует учесть, что экспрессия гена ЭТ-1 стимулируется повышенным содержанием липопротеинов низкой плотности.

Таким образом, дислипидемия и нарушение обмена апобелков липопротеинов, нарушение тромбоцитарной активности и феномен воспаления, характерные для ЛПА, индуцируют атерогенез посредством влияния на эндотелий сосудов и являются патогенетическим механизмом развития атеросклероза и болезней сердечно-сосудистой системы у ЛПА на ЧАЭС.

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что атеросклеротическое поражение сосудов является одной из существенных причин развития дисциркуляторной энцефалопатии, артериальной гипертензии и ИБС у ликвидаторов, но встречается не чаще, чем в популяции.

Основными факторами риска развития атеросклероза у ликвидаторов являются возраст, гипергликемия, дислипидемия, повышение С-реактивного белка и активация свободнорадикального окисления. Отсутствие значимой корреляционной связи между уровнем холестерина и выраженностью атеросклероза позволяет предполагать, что самостоятельное значение изолированной гиперхолестеринемии, по-видимому, несущественно для развития атеросклероза у ликвидаторов, и необходимы добавочные факторы риска, к которым, в первую очередь, могут быть отнесены процессы активации СРО, неспецифическое воспаление и гипергликемия.

Среди ЛПА на ЧАЭС через 30 лет после аварии высока распространенность метаболического синдрома. При этом только отчасти это может быть обусловлено немолодым возрастом пациентов (в среднем 66 лет). У большинства обследованных имелись типичные факторы риска метаболического синдрома, среди которых были гиподинамия, неправильное питание и курение.

У ЛПА на ЧАЭС нарушения углеводного и липидного обменов в отдаленном периоде после аварии отмечены в 81,1% случаев. Из этого числа сахарный диабет 2-го типа выявлен у 43,3%, нарушение толерантности к глюкозе – у 36,7% ликвидаторов, а нарушенная гликемия натощак была выявлена у 20% ЛПА. Одновременно 96% пациентов имели значение индекса НОМА больше 1,0.

Гиперлептинемия у ликвидаторов с ХНМК и метаболическим синдромом встречалась почти в 75% случаев, что свидетельствует о наличии у данной категории лиц лептинорезистентности.

Наметившаяся тенденция роста частоты онкологической патологии у ЛПА потребовала поиск и разработку методов онкопревенции, так как на сегодняшний день общеизвестна роль *N. pylori* как канцерогена первого порядка. Кроме этого, нами установлен факт повышения частоты микроадро-образования в слизистой оболочке желудка у ЛПА на

ЧАЭС. Эти процессы протекают параллельно с увеличением частоты атрофических изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке. Данные сведения повышают риск развития онкологической патологии.

В последние годы накоплена обширная информационная база, подтверждающая взаимосвязь между раком желудка и полиморфизмом цитокинов IL-1, IL-10 и TNF. Негативное значение в канцерогенезе имеют внешние факторы: употребление соленой пищи, нитрозосоединения в пище, табакокурение, недостаток аскорбиновой кислоты, недостаточное употребление свежих овощей и фруктов, алкоголь и др.

Разработка методов онкопревенции и проведение эрадикации *Н. pylori* методами тройной или квадротерапии позволяют снизить онкологический риск и частоту микроадробразования в слизистой оболочке желудка у ЛПА на ЧАЭС и жителей РЗТ.

Данный факт полностью не решает вопрос об онкопревенции у ЛПА на ЧАЭС, так как в последнее время считается доказанным повышенное содержание в организме ликвидаторов свинца и кадмия, являющихся токсическими и канцерогенными факторами.

Повышенная концентрация кадмия и свинца в волосах 30% ЛПА на ЧАЭС не зависела от региона проживания, возраста ЛПА, однако наиболее часто эти изменения отмечены у ЛПА, проводивших работу на ЧАЭС в 1986 г. Проведенное исследование кишечной микробиоты методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в крови и фекалиях, а также исследование фекалий классическим микробиологическим методом свидетельствуют о наличии у обследуемых ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выраженного дисбиоза кишечника. В настоящее время доказана взаимосвязь между макро- и микроэлементами и состоянием микробиоты кишечника у ЛПА на ЧАЭС.

Таким образом, онкопревенция, диспансерное динамическое наблюдение, а также оказание адресной специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, ЛПА на ЧАЭС были и остаются важнейшими факторами в работе врачебного сообщества.

За время, прошедшее после Чернобыльской катастрофы, лица, подвергшиеся радиационному воздействию, перешли в тот возрастной период, когда начинают проявляться инволюционные изменения обмена веществ. Естественное старение сопровождается потерей костного минерала, изменением плотности костной ткани и преимущественным разрушением трабекулярной архитектуры кости.

Зависимые от возраста факторы объясняют формирование сенильного остеопороза у мужчин. Возраст оказал небольшое влияние на концентрацию интактного паратгормона, медиана показателя которого увеличилась у пожилых ЛПА на ЧАЭС. Большинство факторов, связанных с метаболизмом кальция (ДГЭА-сульфата, кальцитриола, 25-гидроксивитамина D), изменения гормонально-метаболических показателей обмена кальция (соотношения эстрадиол–общий тестостерон сыворотки крови, свободного и биодоступного тестостерона, гормона роста и кальцитонина) меняются в процессе физиологического старения у ЛПА на ЧАЭС, приводят к развитию остеопороза и остепенического синдрома.

Антифосфолипидные антитела, повышение которых отмечено у 65,1% ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС через 20–25 лет, играют ведущую роль в патогенезе антифосфолипидного синдрома и расстройств микроциркуляции.

Широкий спектр антигенов, к которым образуются АФА (антифосфолипидные антитела), обеспечивает разнообразие предполагаемых патофизиологических механизмов и

гетерогенность клинических проявлений синдрома путем активации эндотелиальных клеток, экспрессии молекул адгезии, увеличения секреции цитокинов и метаболизма простаглицлина. Другим механизмом является окислительное повреждение сосуцистого эндотелия. Окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) захватываются макрофагами, что приводит к их активации, продукции цитокинов и последующему повреждению эндотелиальных клеток.

Реализацией длительного иммунного воспаления у ликвидаторов, о котором шла речь выше, характеризующегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, активацией клеток, участвующих в иммунном ответе, стал срыв аутоотолерантности. У ЛПА на ЧАЭС отмечаются увеличение в крови количества аутореактивных клонов Т- и В- лимфоцитов, снижение числа регуляторных Т-клеток и продукции противовоспалительных цитокинов.

Повышение в крови количества «дубль-позитивных» Т-клеток, а также аутореактивных клонов В-лимфоцитов, рассматривается как условия развития аутоагрессии. Приблизительно у 30% ликвидаторов обследование субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови позволило выявить предпосылки развития аутоиммунной патологии (увеличение количества аутореактивных клонов как Т-, так и В-лимфоцитов, снижение числа Т-регуляторных клеток).

Обследование ликвидаторов в отдаленные сроки после аварии (через 30 лет) выявило повышенный уровень спонтанной продукции и содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов. В первые годы после аварии на ЧАЭС гиперпродукция провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови у ЛПА была компенсаторной реакцией макроорганизма на действие комплекса факторов радиационной аварии и была направлена на поддержание гомеостаза (результаты многочисленных исследований доказывают радиопротективные эффекты IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ и других провоспалительных цитокинов).

Наблюдение за состоянием здоровья ЛПА в дальнейшие годы показало, что поддержание иммунного воспаления способствовало формированию заболеваний сердечно-сосудистой системы у этой категории лиц. Выявленные изменения в иммунной системе можно рассматривать как неустойчивое равновесие факторов, поддерживающих аутоиммунный процесс (высокий уровень спонтанной продукции интерферона- γ , высокое содержание в сыворотке TNF- α), и факторов, направленных на восстановление иммунологической толерантности (высокий уровень спонтанной продукции IL-6, IL-1 α , низкая индуцированная продукция IL-2).

Память об имевшем место радиационном воздействии сохраняется в виде стабильных хромосомных аббераций (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 кровотоке регулярно поступают лимфоциты, несущие стабильные хромосомные абберации.

У 23% обследованных ЛПА на ЧАЭС выявлены абберации стабильного типа (транслокации), что позволило провести биологическую ретроспективную цитогенетическую дозиметрию и определить дозу облучения для данных пациентов от 14 до 34 сГу (средняя доза составила 24,25 сГу).

Обследование ЛПА на ЧАЭС в нашем Центре показало, что частота хроматидных обменов не менялась в зависимости от сроков после участия в ликвидации последствий

аварии, однако общее количество хромосомных aberrаций, парных фрагментов, хроматидных фрагментов и радиационных маркеров подвержены влиянию времени: изучение динамики частоты хроматидных радиационных маркеров за 29 лет после аварии на ЧАЭС показало их рост с 27 до 48,8%. В то же время, повышенный уровень радиационных маркеров (дицентрических и кольцевых хромосом) у ЛПА на ЧАЭС имел стойкий характер и выявлялся даже спустя многие годы после облучения.

Генетическая неоднородность человеческой популяции и генотоксическое действие, с которым сталкивается человек на протяжении своей жизни, могут влиять на характер и определять течение соматической и онкологической патологии.

На протяжении многих лет в нашем Центре проводится оценка генетического статуса ЛПА. Выявлены определенные зависимости между заболеваниями ликвидаторов и полиморфными вариантами генов. Впервые зарегистрирована связь гена ACE (I/D) с распространенной среди ликвидаторов дисциркуляторной энцефалопатией. Выявлена зависимость тяжести метаболического синдрома у ЛПА от числа предрасполагающих генотипов и аллелей. Установлено, что более выраженные проявления метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС наблюдаются в случае носительства 4 и 5 неблагоприятных генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний (ACE, MTHFR, PPARG2, LPL, AT2R1, ApoE-y), а также у лиц, гомозиготных по двум неблагоприятным аллелям (DD-генотип гена ACE и TT-генотип полиморфного маркера C677T гена MTHFR). Значимые нарушения гемостаза у ЛПА на ЧАЭС отмечены при полиморфизме генов системы F5, F2, MTHFR (C667T и A1298C), FGB; GP IIIa, PAI-I, а уровень гомоцистеина коррелировал с частотой мутаций в генах, контролирующих фолатный обмен: MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза), полиморфизм C677T и A1298C, MTR (витамин B₁₂-зависимая метионин-синтаза) полиморфизм A2756G, MTRR (метионин-синтаза редуктаза), полиморфизм A66G.

Оценка психологического статуса у ликвидаторов аварии на ЧАЭС свидетельствует о наличии у них устойчивого состояния общей дезадаптации и эмоционального стресса, протекающего в рамках астеноневротического состояния с выраженной ипохондричностью, тенденцией к повышенной возбудимости.

За прошедшие годы научным коллективом ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС накоплены значительный опыт и научные данные по изучению механизмов развития соматической патологии у ЛПА.

К таким механизмам можно отнести:

- диссоциацию тропных функций гипофиза, а также изменений в системе гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, гипоталамус–гипофиз–надпочечник, гипоталамус–гипофиз–гонады в виде изменения взаимосвязей центрального и периферического звена регуляции эндокринной функции;

- активацию свободнорадикального и перекисного окисления липидов, нарушения белкового обмена, изменения параметров плазменного гемостаза и противосвертывающей системы крови;

- нарушения иммунной (неустойчивое равновесие факторов, поддерживающих аутоиммунный процесс, и факторов, направленных на восстановление иммунологической толерантности) и цитокиновой систем, активацию процессов апоптоза;

- зависимость изученных метаболических параметров с уровнем тревожности, депрессии, нарушением мышления и когнитивных функций, ухудшением зрительной памяти, снижением мозговых функций;

- увеличение частоты мутации генов под воздействием генотоксического влияния факторов аварии на ЧАЭС и генетическая неоднородность ЛПА на ЧАЭС способствуют закреплению выявленных метаболических и функциональных расстройств.

Необходимо отметить, что до сих пор не существует единой концепции патофизиологических механизмов воздействия на организм человека комплекса факторов аварии на ЧАЭС. В настоящее время научным сообществом все более остро оцениваются существующие парадигмы (от греч. *παράδειγμα* – пример, модель, образец) в радиобиологии, с позиций которых можно было бы объяснить механизмы развития соматической патологии у ЛПА на ЧАЭС.

В историческом и научном аспекте в радиобиологии приняты теории «точечного тепла» или «точечного нагрева» (Ф.Дессауэр, 1922), стохастическая (вероятностная) гипотеза прямого действия ионизирующих излучений (О. Хуг и А. Келлерер, 1966), теория «липидных радиотоксинов» Б.И. Тарусова и Ю.Б. Кудряшова, структурно-метаболическая теория (А.М.Кузин, 1976).

В настоящее время произошел сдвиг парадигмы от принципа попадания и теории мишени к эффекту «свидетеля» и радиационно-индуцированной нестабильности генома (РИНГ). Эффект «свидетеля» – поражение клеток, находящихся вне зоны действия радиации, но контактирующих с облучаемыми клетками. Эффект «свидетеля» может быть обусловлен, по крайней мере, двумя механизмами: межклеточными контактами («gap junction»), включающими Trp53-опосредуемый путь проведения сигнала повреждения, и секрецией биологически активных факторов в культуральную среду (схож с действием цитокинов). Экспериментальные исследования последних лет позволили сформулировать теорию радиационно-индуцированной нестабильности генома (РИНГ), как пример немишенного эффекта ионизирующей радиации. Суть РИНГ заключается в повышении вероятности возникновения непредсказуемых дефектов (выявляемых преимущественно как неклонированные повреждения генома) у потомков облученных клеток. Такие повреждения генома могут возникать и спонтанно, излучение просто увеличивает частоту их появления. Главная особенность РИНГ – отсутствие у клеток-потомков тех повреждений, которые можно зарегистрировать у облученных прародителей. Индуцированная радиацией РИНГ приводит, по определению, к повышенной частоте мутирования и, в конечном итоге, может привести к накоплению канцерогенных мутаций, реализующихся в риске малигнизации и онкогенной трансформации. Противоречия между парадигмами радиобиологии и вопросами клинической медицины при обследовании ЛПА и жителей РЗТ состоят в феномене радиационного гормезиса, радиоадаптивного ответа. Переоценка радиобиологических закономерностей в эпидемиологической и медицинской интерпретации имеет еще более плачевные последствия, чем недооценка. Дело заключается в сложности интерпретаций результатов опытов *in vitro* на клеточных культурах для возможной ситуации *in vivo*.

Рядом фундаментальных исследований последних лет изменения здоровья у лиц, подвергшихся воздействию экстремальных факторов (в том числе факторов аварии на ЧАЭС), связывают с развитием синдрома хронического адаптивного (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, дисфункцию иммунной системы и факторов неспецифической защиты, депрессию общей резистентности организма, повышение общего уровня заболеваемости. Проведенное нами обследование ЛПА позволяет констатировать у них формирование СХАП. Это согласуется с опубликованными научными данными, в которых описываются отдельные механизмы развития соматической патологии у ЛПА на ЧАЭС и населения радиоактивнозагрязненных территорий.

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. Это приводит к увеличению роли липидов в процессе энергообразования по сравнению с углеводами и, как следствие, активации процессов ПОЛ на фоне перенапряжения и истощения антиоксидантной системы. 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, напряжения механизмов энергообразования, дифференцировки создает основу патогенеза заболеваний у ЛПА. Несомнен и тот факт, что закрепляет указанные патогенетические механизмы повышенный уровень токсических микроэлементов, выявленный в организме ЛПА.

На сегодняшний день можно утверждать, что техногенная катастрофа на ЧАЭС вызвала огромный комплекс проблем: радиационной защиты, сохранения здоровья пострадавших от радиоактивного загрязнения территорий, разработки концепции безопасного проживания, радиобиологии окружающей внешней среды и др.

30-летний этап преодоления последствий завершается, и на сегодняшний день все более актуальным становится вопрос о сохранении здоровья ЛПА на ЧАЭС. В этом ключе, на наш

взгляд, должны быть расставлены приоритеты дальнейшей политики по преодолению последствий аварии на ЧАЭС: оздоровление экологии, разработка мер по раннему выявлению заболеваний вследствие воздействия на человека комплекса факторов аварии на ЧАЭС.

Подводя итоги проделанной работы по преодолению медицинских последствий аварии на ЧАЭС, необходимо сделать некоторые выводы:

1. Радиоактивное заражение местности после техногенной катастрофы на ЧАЭС, облучение пострадавших и воздействие на здоровье неспецифических факторов аварии на ЧАЭС являются несомненно опасными для человека и биоты. Основными причинами, приведшими к нарушениям здоровья ЛПА на ЧАЭС, является комплекс факторов аварии, среди которых радиационный фактор не является ведущим.

2. Одним из основных механизмов развития соматической патологии у ЛПА является процесс формирования синдрома хронического адаптивного перенапряжения, который можно отнести к механизму «неспецифического» воздействия техногенной радиационной аварии.

3. Государственная политика по преодолению последствий аварии на ЧАЭС должна быть направлена на минимизацию ее медицинских последствий, оказание адресной специализированной медицинской помощи ЛПА на ЧАЭС и населению, проживающему на радиоактивно загрязненных территориях.

Выявленные нами особенности формирования соматической патологии и ее патогенетические механизмы у ЛПА используются в лечебно-диагностической работе нашего Центра при оказании им специализированной медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях.

Передовое медицинское оборудование, высококвалифицированный персонал (1889 штатных единиц, из них 54 – доктора наук, более 200 – кандидатов наук) позволяют ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России оказывать специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь по широкому спектру патологии, в том числе ЛПА на ЧАЭС и гражданам, проживающим на радиоактивно загрязненных территориях.

Наш многопрофильный медицинский центр, включающий клинику №1 (специализированную, терапевтическую), клинику №2 (высокотехнологичной медицинской помощи), поликлинику на 460 посещений в смену, активно работает в рамках Программы совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства.

Что нового мы реализуем в рамках Программы совместной деятельности? Прежде всего, это проведение амбулаторно-поликлинического скрининга. Это диагностические программы: скрининг онкопатологии ЖКТ, рака щитовидной железы, урологической онкопатологии, цереброваскулярных нарушений, генетических нарушений, оценка дисбиоза и дисэлементоза, скрининг сосудистых нарушений нижних конечностей, нарушений углеводного обмена.

Эти скрининги позволяют провести раннюю диагностику различных заболеваний и, прежде всего, онкологической патологии, для формирования «группы риска», дальнейшего мониторинга и стационарного обследования и лечения. Ежегодно более 1000 ЛПА на ЧАЭС и граждан, проживавших (проживающих) на радиоактивно загрязненных территориях, проходят на базе нашего Центра такие скрининговые обследования.

Второй отличительной особенностью деятельности ВЦЭРМ в рамках новой программы СБР является ориентация на оказание не только специализированной медицинской помощи при соматической патологии, но и высокотехнологичных видов медицинской помощи хирургического профиля и медицинской реабилитации с использованием лечебно-диагностической базы новой многопрофильной клиники № 2 (высокотехнологичной медицинской помощи) ВЦЭРМ.

Третьей отличительной особенностью деятельности ВЦЭРМ с 2014 г. является оказание специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи не только ЛПА на ЧАЭС, но и гражданам, проживавшим (проживающим) на радиоактивно загрязненных территориях.

Таким образом, многолетний опыт мониторинга за состоянием здоровья ЛПА на ЧАЭС позволил нам сформировать новые знания о возможных патогенетических механизмах формирования соматической патологии у данной кагорты. Эти данные используются в практической работе при разработке новых технологий, нормативно-методических документов и стандартов диагностики, лечения и реабилитации ЛПА на ЧАЭС и, прежде всего, при проведении скрининговых обследований, оказании адресной специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

МЕТОДИКА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

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 им. 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. 1.1., цветная вкладка) 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. Выделяют следующие пять групп риска (по его возрастанию): низкий риск в отдаленном периоде, умеренный отдаленный риск, высокий 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.

Показания к применению методики. Данная методика стратификации риска применима ко всем участникам ЛПА на ЧАЭС. Её 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:

1. Измеритель артериального давления с манжетой для плеча и лодыжки.
2. Весы для измерения массы тела.
3. Мерная лента для определения окружности талии.
4. Электрокардиограф.
5. Ультразвуковой сканер для исследования сердца и магистральных сосудов.
6. Автоматический биохимический анализатор.
7. Тест-полоски для определения микроальбуминурии.
8. 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 и 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 используются полуколичественные 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 (рис. 1.2, цветная вкладка). 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 году, когда повреждающий эффект комплекса факторов, включая радиационное облучение, психический и физические стрессы были наиболее сильными, наконец, наличие у пациента выраженных тревожных и депрессивных расстройств (табл. 1.2).

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. 1.2). 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.

Таблица 1.2

Индикаторы, учитываемые при стратификации у ликвидаторов риска сердечно-сосудистого заболевания и его наиболее грозных осложнений

Индикаторы риска	Критерии и ссылки на них
1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний	
Немодифицируемые факторы риска	
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

Модифицируемые факторы риска	
Артериальная гипертензия	Классификация уровней артериального давления представлена в табл. 1.1 (цветная вкладка)
Курение	Курение табака является фактором риска, если оно продолжается в текущее время или с момента полного прекращения курения прошло менее 10 лет
Гиподинамия	Ходьба 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 2 ч 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
2. Признаки поражения органов-мишеней, выявляемые доклиническими (инструментальными) методами, метаболический синдром и сахарный диабет	
Гипертрофия левого желудочка	ЭКГ: наличие критерия Соколова–Лайона (более 38 мм). ЭхоКГ: индекс массы миокарда у мужчин ≥ 125 г/м ² , у женщин – 110 г/м ²
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 ² 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 ч 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
3. Клинически явные заболевания, связанные с факторами риска и, в свою очередь, вызывающие опасность более тяжелых осложнений	
Со стороны мозга:	
Транзиторная ишемическая атака [шифр по МКБ-10: G45]	Критерии диагностики представлены в книге: <i>Клинические рекомендации. Неврология нейрохирургия</i> // Ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки / Под ред. Е.И.Гусева и др. – Всероссийское общество неврологов. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007.
Ишемический инсульт [шифр по МКБ-10: I63]	
Кровоизлияние в мозг [шифр по МКБ-10: I61]	
Со стороны сердца:	
Стенокардия напряжения [шифр по МКБ-10: I20]	На сайтах Всероссийского научного общества кардиологов (http://www.cardiosite.ru), Общества специалистов по сердечной недостаточности (http://ossn.ru) Российского центра атеросклероза (http://athero.ru) представлены рекомендации по названным проблемам
Перенесенный инфаркт миокарда [шифр по МКБ-10: I21]	

Реваскуляризация сердца	россий-ских, европейских и американских экспертных организаций (включая критерии диагностики)
Хроническая сердечная недостаточность [шифр по МКБ-10: I50]	
Со стороны почек:	
Хроническая почечная недостаточность [шифр по МКБ-10: N18]	Концентрации креатинина в сыворотке крови у мужчин ≥ 133 , у женщин ≥ 124 мкмоль/л
Со стороны периферических артерий:	
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
4. Опасные обострения болезней сердца, сосудов и почек	
<p>Поражения сердца: Прогрессирующая стенокардия [шифр по МКБ-10: I20.0] Острый коронарный синдром. Текущий инфаркт миокарда [шифр по МКБ-10: I21] Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность [шифр по МКБ-10: I50.0] Острая сердечная недостаточность [шифр по МКБ-10: I50.1] Приступ желудочковой тахикардии [шифр по МКБ-10: I47.2] Приступ наджелудочковой тахикардии при наличии ИБС [шифр по МКБ-10: I47.1] Обморок при органическом заболевании сердца и сосудов [шифр по МКБ-10: R55]</p> <p>Сосудистые поражения мозга: 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>Поражения почек: Острая почечная недостаточность [шифр по МКБ-10: N17]</p> <p>Другие сосудистые осложнения: Гипертонический криз с острым поражением сердца, мозга или почек [шифр по МКБ-10: I67.4] Расслаивающая 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] Тромбоз легочной артерии [шифр по МКБ-10: I26] Окклюзии периферических сосудов [шифр по МКБ-10: I74]</p>	<p>На сайтах Всероссийского научного общества кардиологов (http://www.cardiosite.ru), Российского общества специалистов по сердечной недостаточности (http://ossn.ru), Российского центра атеросклероза (http://athero.ru), а также мощного между-народного информационного интернет-ресурса inCirculation (http://incirculation.net) можно найти официальные рекомендации по названным проблемам российских, европейских и американских экспертных организаций, включая критерии диагностики этих неотложных состояний</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 г., 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 представлена в 2001 г. 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%.

Наконец, следует подчеркнуть, что приведенные оценки риска относятся к периоду спокойного течения или ремиссиям заболевания, но в периоды развития острых тяжелых обострений, которые могут продолжаться часы или дни, прогноз внезапно ухудшается, а абсолютный и относительный риски резко вырастают.

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 и 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.

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, тромболизис или ангиопластика, эффективны лишь в этот ранний период времени.

Литература

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. проф. 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. и др. 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>.

**СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА ДЛЯ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ И НАСЕЛЕНИЯ,
ПРОЖИВАЮЩЕГО НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ.
ХРОНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ**

При применении стандартов оказания медицинской помощи следует учитывать виды, условия и формы оказания медицинской помощи в медицинской организации соответствующего типа и уровня.

Применительно к участникам ликвидации последствий аварии (далее – ЛПА) на Чернобыльской АЭС и жителям радиоактивно загрязненных территорий дополнительным организационным условием оказания медицинской помощи является наличие специализированного диспансерного уровня оказания медицинской помощи (специально выделенные для этого учреждения здравоохранения) при доступности для этих пациентов обычных амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений. Это означает необходимость определения стандартных требований к диспансеризации.

Медицинскими особенностями данных контингентов являются весьма высокий уровень заболеваемости при выраженной полиморбидности, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, а также сохраняющаяся психологическая травматизация в связи с фактором лучевой травмы, перенесенной более двух десятилетий назад. Хронические формы ишемической болезни сердца (далее – ИБС) относятся к наиболее частым хроническим неинфекционным заболеваниям у данных пациентов, что связано также с их возрастом.

Стандарты, подготовленные Минздравом России в 2007 г. (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 апреля 2007 г. № 288, Приложение 1 к настоящему документу), не учитывают ряд новых положений о диагностике и лечении, признанных экспертным сообществом. Вместе с тем, они на сегодняшний день являются действующими. В то же время, и новый стандарт оказания медицинской помощи больным с хроническими формами ИБС, представленный в форме проекта в 2010 г. на официальном сайте Минздравсоцразвития России, не был утвержден приказом министра и находится в стадии обсуждения. Новый стандарт также не учитывает ряд выводов международного экспертного сообщества врачей-кардиологов, сформулированных в 2013 г. в Рекомендациях Европейского кардиологического общества.

Важной тенденцией современной медицины является её насыщение высокотехнологичными приемами диагностики и лечения – не всегда эффективными, но почти всегда дорогостоящими. Во всем мире остро стоит вопрос об эффективности затрат. Названные организационные, медицинские и экономические обстоятельства, а также аккумулированные к настоящему времени экспертные выводы обосновали необходимость создания единого лечебного диагностического стандарта для участников ЛПА на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий, страдающих хроническими формами ИБС. В основу его создания были положены как действующий Стандарт (изданный в 2007 году), так и проект Стандарта в редакции 2012 г. (Официальный сайт Минздравсоцразвития РФ). Так же, как и прототип, новый стандарт состоит из двух

частей: стандарта оказания медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях (в нем выделен диспансерный этап) и стандарта оказания медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара. Жирным в тексте выделены изменения, вносимые в стандарт Министерства здравоохранения Российской Федерации.

При разработке стандарта было четко определено место проведения того или иного обследования.

Динамическое наблюдение и ведение данной категории пациентов с неосложненными хроническими формами ИБС должно быть предложено проводить врачам-терапевтам в условиях диспансерного наблюдения. Наблюдение осложненных форм ИБС, коррекция лечения при изменении состояния, решение вопроса о коронарографии и других методах визуализирующих исследований требуют консультации специалиста-кардиолога.

При диспансерном наблюдении должна быть организована психологическая помощь, поскольку в поликлиниках подобный вид помощи практически недоступен.

При амбулаторном обращении пациента в стабильном состоянии с болями в груди в первую очередь следует иметь в виду ИБС. Вместе с тем, целесообразен пошаговый подход к принятию решения. Этот процесс начинается с клинической оценки вероятности ИБС (предтестовой вероятности заболевания). На основании первичных данных и априорной вероятности диагноза хронической ИБС вырабатывается дальнейшая тактика.

Поскольку симптомы и клинические признаки сердечной недостаточности неспецифичны, а у многих больных с клиническим подозрением на сердечную недостаточность при ЭхоКГ не удастся выявить значимых нарушений со стороны сердца, для объективной диагностики миокардиального поражения целесообразно проведение биохимического тестирования содержания в крови натрийуретического пептида и его концевого фрагмента (NT-pro-BNP). Нормальное содержание натрийуретических гормонов при отсутствии предшествующего лечения фактически исключает значимое поражение сердца. В таких случаях целесообразно сосредоточиться на поиске внесердечных причин, имеющих у больного симптомов и клинических признаков.

Поскольку высокий уровень натрийуретических гормонов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а снижение этого уровня приводит к улучшению прогноза, целесообразен контроль эффективности лечения с помощью серийного определения уровня натрийуретических гормонов.

В дополнение к стандартным биохимическому и гематологическому анализам крови большое значение для ЛПА имеет измерение концентрации тиреотропного гормона, поскольку клинические проявления заболеваний щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы могут быть похожими. Кроме того, заболевания щитовидной железы у ЛПА встречаются часто.

Анализ мочи на микроальбумин должен выполняться большинству пациентов с сердечно-сосудистой патологией, так как увеличенная экскреция альбумина является чувствительным маркером повреждения почек при артериальной гипертензии и сахарном диабете.

Всем пациентам с ИБС даже при отсутствии симптомов поражения желудочно-кишечного тракта не реже одного раза в год должна выполняться фиброгастроуденоскопия, поскольку они постоянно принимают дезагреганты (аспирин), обладающие повреждающим действием на стенку желудка.

Среди возможных причин несоответствия доказанной высокой эффективности современных препаратов и сохраняющегося в популяции высокого уровня смертности больных с ИБС особая роль отводится низкой приверженности пациентов предписанному терапевтическому режиму и отсутствию строгого выполнения врачебных рекомендаций. Решать эту проблему помогают грамотно организованная диспансеризация и организация школ для больных.

В задачи обучающих циклов лекций школ для больных с ИБС входят формирование приверженности медикаментозному лечению, приобретение умений и навыков по самоконтролю за состоянием здоровья, по оказанию первой доврачебной само- и взаимопомощи при приступах стенокардии и гипертонических кризах, формирование мотивации к здоровому образу жизни с целью снижения влияния модифицируемых поведенческих факторов риска. Пациенты должны получать обучающие материалы (брошюры, дневники самоконтроля пациента с ИБС). Школы для больных с ИБС могут быть организованы в районных поликлиниках.

Дополнения к стандарту медицинской помощи в условиях стационара касаются в основном тех же позиций, что и амбулаторного этапа.

Были исключены малоинформативные для пациентов с хронической ИБС исследования: уровня лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов, уровня буферных веществ, рентгенографическое исследование сердца с контрастированием пищевода. Много правок по частоте использования исследования. В частности, рекомендовано реже по строгим показаниям применять инвазивную коронарографию.

Несмотря на все достижения медицины, значимая часть пациентов, страдающих ИБС, продолжают испытывать симптомы стенокардии, что в значительной степени ограничивает их активность и снижает качество повседневной жизни. Известно, что базисная терапия лишь на 50% способна уменьшить симптоматику.

В силу этих причин одной из основных задач в лечении пациентов со стабильной стенокардией по-прежнему остается уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии с целью повышения качества жизни. Это диктует необходимость дальнейшего поиска и совершенствования антиангинальной терапии. В этой связи значительный интерес представляют новые препараты с доказанной антиангинальной эффективностью: «Никорандил», «Ранолазин».

Ривароксабан представляет собой новый пероральный антикоагулянт, обладающий наиболее широким спектром показаний, том числе для вторичной профилактики атеротромботических событий после острого коронарного синдрома.

Прием ксарелто в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с антиагрегантной терапией способствует профилактике атеротромботических явлений, обеспечивая более полную защиту по сравнению с использованием только антиагрегантов (рекомендации Европейского общества кардиологов от 2012 г., основанные на результатах клинического исследования ATLASACS 2-TIMI). Это утверждение позволило нам включить препарат в стандарты для пациентов с хронической ИБС в раздел лечение.

Целесообразно внести в стандарты «Разувастатин», современный препарат, обладающий благоприятным профилем переносимости и улучшающий прогноз у больных с ИБС. «Инеджи» (симвастатин + эзетимиб) – комбинированный препарат, удобный в

применении. «Омакор» – препарат доказал снижение общей смертности (на 30%) и уменьшение выраженности желудочковых аритмий и смертности от нарушений ритма (на 45%) у пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью.

Проект единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с хроническими формами ишемической болезни сердца в амбулаторно-поликлинических условиях

Диагнозы (МКБ 10):	I20.8	Другие формы стенокардии
	I20.9	Стенокардия неуточненная
	I25	Хроническая ишемическая болезнь сердца
	I25.0	Атеросклеротическая сердечно – сосудистая болезнь
	I25.1	Атеросклеротическая болезнь сердца
	I25.2	Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда
	I25.3	Аневризма сердца
	I25.4	Аневризма коронарной артерии
	I25.5	Ишемическая кардиомиопатия
	I25.6	Бессимптомная ишемия миокарда
	I25.8	Другие формы хронической ишемической болезни сердца
	I25.9	Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная

Наименование	Место проведения (поликлиника/ диспансер)	Частота предоставления	Среднее количество
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	П	1,0	1
Описание и интерпретация рентгенографических изображений	П	1,0	1
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	П	0,2	1
Прием (осмотр, консультация) врача- невролога первичный	П	0,1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный	П	0,1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндоскописта первичный	П	1,0	0,1
Претестовое определение вероятности ИБС	П, Д	1,0	1
Прием (осмотр, консультация) диспансерного врача общей практики первичный	Д	1,0	1
Введение медицинского заключения по данному пациенту в Чернобыльский регистр	Д	1,0	1
Прием (осмотр, консультация) врача-психолога	Д	0,5	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	П	1,0	1
Анализ крови: глюкоза, липидограмма, креатинин, калий, мочевиная кислота, ТТГ	П	1,0	1
Анализ на NT-pro-BNP	П	0,2	1,5
Анализ мочи общий	П	1,0	1
Анализ мочи на микроальбумин	П	0,8	1
Глюкозотолерантный тест	П	0,2	1
Электрокардиография с физическими упражнениями	П	0,7	1
Рентгенография легких	П	1,0	1
Холтеровское мониторирование АД	П	0,2	1

Эхокардиография	П	1,0	1
Регистрация электрокардиограммы и интерпретация электрокардиографических данных	П	1,0	1
Регистрация электрокардиограммы (повторно)	П	0,5	2
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных (повторно)	П	0,5	2
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога повторный	П	0,5	1
Общий (клинический) анализ крови повторный	П	0,5	1
Анализ мочи общий повторный	П	0,2	1
Оценка нарушений липидного обмена биохимическая повторная	П	0,7	2
Холтеровское мониторирование АД повторное	П	0,2	1
Эхокардиография	П	0,1	1
Школа для больных ИБС	П	1,0	1

3. Перечень используемых лекарственных средств с указанием разовых и курсовых доз

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	МНН + форма выпуска	Частота назначения	Единицы измерения	ОДД**	ЭКД***
Ингибиторы агрегации тромбоцитов		1,0			
	Клопидогрел, таблетки, покрытые оболочкой	0,2	мг	75	27375
	Ацетилсалициловая кислота, таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой	1,0	мг	100	36500
Антикоагулянты	Ривароксабан	0,01	мг	2,5	
Органические нитраты		0,8			
	Изосорбида мононитрат, капсулы пролонгированного действия	0,8	мг	80	29200
Бета-адреноблокаторы селективные		0,9			
	Метапролол, таблетки	0,2	мг	100	36500
	Бисопролол, таблетки, покрытые оболочкой	0,7	мг	10	3650
Дигидропиридиновые производные					
	Амлодипин, таблетки	0,65	мг	5	1825
Производные фенилалкиламина		0,1			
	Верапамил, таблетки, покрытые оболочкой	0,1	мг	160	58400
АКФ-ингибиторы		0,9			
	Эналаприл, таблетки	0,15	мг	10	3650
	Периндоприл, таблетки	0,15	мг	5	1825
Ангиотензина II антагонисты		0,1			
	Лозартан, таблетки, покрытые оболочкой	0,100	мг	80	29200
ГМГ-КоА редуктазы ингибиторы		0,9			
	Симвастатин, таблетки, покрытые оболочкой	0,1	мг	20	7300
	Аторвастатин, таблетки, покрытые оболочкой	0,45	мг	20	3650
	Розувастатин, таблетки, покрытые оболочкой	0,45	мг	10	3650

Фибраты		0,1			
	Фенофибрат, капсулы	0,1	мг	200	73000
Другие гиполипидемические средства					
	Инеджи	0,01	мг	10/10	
	Омакор	0,25	г	1	

* анестезиологическое и реаниматологическое пособия по требованию (или при необходимости) могут входить в этот или в другие разделы стандарта.

** ориентировочная дневная доза.

*** эквивалентная курсовая доза.

4. Перечень изделий медицинского назначения (включая имплантаты, эндопротезы и т.д.), не входящих в состав и стоимость предоставляемых работ и услуг

Код НВМИ	Название НВМИ	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
5760	Шприц медицинский инъекционный однократного применения	Шприц медицинский инъекционный однократного применения	1,0	4
6865	Салфетка стерильная	Салфетка стерильная	1,0	2
6890	Перчатки хирургические однократного применения	Перчатки хирургические однократного применения	1,0	2

Проект единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с хроническими формами ишемической болезнью сердца в условиях стационара

Диагнозы:	120.8	Другие формы стенокардии
	120.9	Стенокардия неуточненная
	I25	Хроническая ишемическая болезнь сердца
	I25.0	Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь
	I25.1	Атеросклеротическая болезнь сердца
	I25.2	Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда
	I25.3	Аневризма сердца
	I25.4	Аневризма коронарной артерии
	I25.5	Ишемическая кардиомиопатия
	I25.6	Бессимптомная ишемия миокарда
	I25.8	Другие формы хронической ишемической болезни сердца
	I25.9	Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная

Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1,00	2
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	1,0	1
Претестовое определение вероятности ИБС	1,0	1
Описание и интерпретация компьютерных томограмм	0,2	1
Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм	0,1	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,0	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1,0	1
Оценка нарушений липидного обмена биохимическая	1,0	1
Анализ мочи общий	1,0	1
Электрокардиография с физическими упражнениями	0,80	1
Электрокардиография с применением медикаментов	0,05	1
Рентгенография легких	0,5	1
Магнитно-резонансная томография сердца	0,01	1
Коронарография	0,2	1
Вентрикулография сердца	0,1	1
Эхокардиография	1,0	1

Регистрация электрокардиограммы	1,0	1
Холтеровское мониторирование АД	0,3	1
Эхокардиография чрезпищеводная	0,2	1
Эхокардиография с фармакологической нагрузкой	0,1	1
Эхокардиография с физической нагрузкой	0,1	1
Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием	0,01	1
Спиральная компьютерная томография сердца	0,1	1
Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм	0,01	1
Ежедневный осмотр врача-кардиолога с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1,0	9
Описание и интерпретация компьютерных томограмм	0,03	1
Осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный	0,6	1
Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный	0,01	1
Прием (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный	0,2	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	0,2	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный	0,1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндоскописта первичный	0,3	1
Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	1,0	1
Прием (осмотр, консультация) врача- невролога первичный	0,1	1
Прием (осмотр, консультация) врача- невролога повторный	0,01	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный	0,01	1
Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный	0,01	1
Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный	0,01	1
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1,0	3
Описание и интерпретация рентгенографических изображений	0,11	1
Суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров	0,1	5
Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,5	1
Бритье кожи предоперационное или поврежденного участка	0,6	1
Пособие при трахеостоме	0,01	6
Процедуры сестринского ухода за реанимационным больным	0,1	2
Процедуры сестринского ухода за фиксированным больным	0,01	2
Процедуры сестринского ухода у больного в критическом состоянии	0,01	4
Процедуры сестринского ухода у больного в коматозном состоянии	0,01	4
Процедуры сестринского ухода у больных старческого возраста	0,1	11
Процедуры сестринского ухода у больного с сердечно-сосудистым заболеванием	0,9	9
Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к операции	0,6	1
Определение антигена HBsAg Hepatitis B virus	0,2	1
Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к Hepatitis C virus	0,2	1
Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV 1	0,2	1
Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV 2	0,2	1
Лабораторный контроль за терапией прямыми антикоагулянтами	0,1	8
Лабораторный контроль за терапией непрямими антикоагулянтами	0,1	8
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,0	2
Анализ мочи общий	1,0	3
Анализ мочи на микроальбумин	0,5	1
Комплекс исследований функции почек	0,1	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1,0	3
Оценка нарушений липидного обмена биохимическая	1,0	2
Экспресс-исследование уровня тропонина в крови	0,02	1
Исследование уровня гамма-глутамилтранспептидазы крови	1,0	1
Исследование уровня глюкозы в крови с помощью анализатора	0,3	5
Определение основных групп крови (A, B, 0)	1,0	1
Определение резус-принадлежности	1,0	1
Исследование уровня кислорода крови	0,1	10
Реакция Вассермана (RW)	1,0	1
Исследование антител к гормонам щитовидной железы		1
Исследование уровня фибриногена в крови	0,50	1
Исследование уровня свободного тироксина сыворотки (Т-4) крови	0,1	1
Исследование уровня тиреотропина плазмы крови	1,0	1
Исследование уровня креатинина в моче (проба Реберга)	1,0	4
Исследование уровня мочевой кислоты в крови	1,0	1

Исследование уровня калия и натрия в крови	1,0	3
Рентгенография легких	0,10	5
Эзофагогастродуоденоскопия	0,5	1
Холтеровское мониторирование АД	0,2	1
Регистрация электрокардиограммы	1,0	5
Эхокардиография	1,0	1
Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) верхних конечностей	0,1	1
Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,1	1
Ультразвуковое исследование печени	0,1	1
Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	0,1	1
Спиральная компьютерная томография грудной полости	0,01	1
Дуплексное сканирование артерий почек	0,3	1
Баллонная вазодилатация	0,2	2
Установка стента в сосуд	0,2	2
Аневризмэктомия	0,01	1
Электроимпульсная терапия при патологии сердца и перикарда	0,02	1
Психотерапия	0,1	4
Аутогенная тренировка	0,1	4
Лечебная физкультура при заболеваниях сердца и перикарда	1,0	5
Оксигенотерапия (гипер- и нормобарическая) при болезнях сердца	0,1	4
Школа для больных с ИБС	1,0	1

3. Перечень используемых лекарственных средств с указанием разовых и курсовых доз

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	МНН + форма выпуска	Частота назначения	Единицы измерения	ОДД**	ЭКД*
Компоненты крови		0,21			
	Эритромаасса с удаленным лейкоцитарным слоем	0,10	мл	300	900
	Тромбоконцентрат аферезный	0,01	мл	200	400
	Свежезамороженная плазма	0,10	мл	600	1800
Противомикробные препараты для местного лечения заболеваний полости рта		0,60			
	Хлоргексидин, раствор для наружного применения	0,60	мл	300	300
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов		0,12			
	Ранитидин, таблетки, покрытые оболочкой	0,02	г	0,3	30
	Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения	0,10	мг	400	120
Ингибиторы протонного насоса		0,10			
	Омепразол, капсулы	0,10	г	0,04	0,4
Алкалоиды белладонны, третичные амины		0,11			
	Атропин, раствор для инъекций	0,11	мг	1	2
Стимуляторы моторики ЖКТ		0,02			
	Метоклопрамид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	0,02	г	0,01	0,05
Осмотические слабительные		0,002			
	Магния сульфат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	0,002	мл	20	60
Анидиарейные микроорганизмы		0,02			
	Бифидобактерии бифидум, порошок для приема внутрь	0,02	г	3,4	34
Пищеварительные ферментные препараты		0,02			
	Панкреатин, таблетки, покрытые оболочкой	0,02	г	4	40
Инсулины и аналоги, быстрого действия		0,03			
	Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный), раствор для инъекций	0,03	МЕ	50	500

Бигуаниды		0,03			
	Метформин, таблетки, покрытые оболочкой	0,1	г	2	20
Производные сульфонилмочевины					
	Глибенкламид, таблетки	0,1	мг	7,5	82,5
Препараты калия		0,1			
	Калия хлорид, концентрат для приготовления раствора для инфузий	0,1	г	8	80
Прочие минеральные вещества		0,8			
	Калия и магния аспарагинат, раствор для внутривенного введения	0,7	мг	452/400	904/800
	Калия и магния аспарагинат, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	0,1	г	0,175	5,255
Препараты натрия		0,3			
	Натрия хлорид, раствор для инфузий	0,800	мл	200	1000
Антикоагулянты непрямые (витамина К антагонисты)		0,05			
	Ривароксабан	0,1	мг	5	50
Антикоагулянты прямые (гепарин и его производные)		0,5			
	Эноксапарин натрия, раствор для инъекций	0,25	мг	160	1760
Ингибиторы агрегации тромбоцитов		1,4			
	Клопидогрел, таблетки, покрытые оболочкой	0,4	мг	75	825
	Ацетилсалициловая кислота, таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой	1,0	мг	100	1100
Ингибиторы протеинолиза		0,1			
Препараты Fe+++ для перорального приема		0,04			
	Железа гидроксида сахарозный комплекс, раствор для внутривенного введения	0,02	мг	200	2000
	Железа [III] гидроксид полимальтозат, таблетки жевательные	0,02	мг	200	2000
Прочие стимуляторы гемопоэза		0,02			
Препараты плазмы крови и плазмозамещающие препараты		0,31			
Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс		0,1			
Дигиталисные гликозиды		0,02			
	Дигоксин, таблетки	0,02	мг	0,25	2,5
Антиаритмические препараты Ib класса		0,01			
	Лидокаин, раствор для инъекций	0,01	г	0,5	0,5
Органические нитраты		2,03			
	Нитроглицерин, раствор для внутривенного введения	0,03	мл	20	20
	Нитроглицерин, аэрозоль подъязычный дозированный	1,0	мг	0,4	20
	Изосорбида динитрат, таблетки	0,8	мг	40	440
	Изосорбида мононитрат, капсулы пролонгированного действия	0,2	мг	80	880
Тиазиды		0,025			
	Гидрохлортиазид, таблетки	0,025	г	0,025	0,25
Сульфонамиды		0,02			
	Индапамид, таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой	0,02	г	0,002	0,027
Сульфаниламидные диуретики		0,1			
	Фуросемид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	0,1	мг	80	240

Альдостерона антагонисты		0,1			
	Спиронолактон, капсулы	0,1	мг	75	750
Бета-адреноблокаторы неселективные		0,075			
	Пропранолол, таблетки	0,05	г	0,16	0,36
	Соталол, таблетки	0,025	г	0,16	1,6
Бета-адреноблокаторы селективные		1,0			
	Метопролол, таблетки	0,3	мг	100	1100
	Атенолол, таблетки	0,1	мг	100	1100
	Бисопролол, таблетки, покрытые оболочкой	0,6	мг	10	100
Альфа-бета адреноблокаторы		0,05			
	Карведилол, таблетки	0,05	мг	37,5	412,5
Дигидропиридиновые производные		0,75			
	Амлодипин, таблетки	0,6	мг	10	110
	Нифедипин, таблетки	0,15	мг	40	440
Производные фенилалкиламина		0,15			
	Верапамил таблетки, покрытые оболочкой	0,15	мг	160	1760
Другие антиангинальные средства		0,01	мг	40	440
	Никорандил				
	Ранолазин	0,01	г	1	11
АКФ ингибиторы		0,96			
	Каптоприл, таблетки	0,06	мг	100	1100
	Эналаприл, таблетки	0,2	мг	20	220
	Периндоприл, таблетки	0,7	мг	10	110
Ангиотензина II антагонисты		0,1			
	Лозартан, таблетки, покрытые оболочкой	0,1	мг	50	550
ГМГ-КоА редуктазы ингибиторы		1,0			
	Симвастатин, таблетки, покрытые оболочкой	0,1	мг	20	220
	Аторвастатин, таблетки, покрытые оболочкой	0,45	мг	10	110
	Розувастатин, таблетки, покрытые оболочкой	0,45	мг	10	110
Фибраты		0,01	мг	0,01	200
	Фенофибрат, капсулы				
Другие гиполипидемические средства					
	Инеджи	10/10	мг	110/110	
	Омакор	1	г	11	2200
Антигистаминные препараты для местного применения		0,1			
	Дифенгидрамин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	0,100	г	0,01	0,0
Препараты йода		0,6			
	Повидон-йод, раствор для местного и наружного применения	0,6	мл	300	300
Антисептики и дезинфицирующие препараты прочие		1,6			
	Водорода пероксид, раствор для местного и наружного применения	0,6	мл	200	400
	Этанол, раствор для наружного применения	1,0	мл	20	200
Глюкокортикостероиды		0,01			
Тетрациклины		0,02			
	Доксициклин, капсулы	0,02	г	0,2	1,4
Мочевой кислоты образования ингибиторы		0,01			
	Аллопуринол, таблетки	0,01	г	0,1	1
Бензодиазепинов производные		0,045			
	Клоназепам, таблетки	0,045	мг	2	14
Бутирофенонов производные		0,01			
	Галоперидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	0,01	мг	2	10

Бензодиазепина производные		0,65			
	Диазепам, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	0,6	мл	2	10
	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	0,05	г	0,001	0,01
Другие нелечебные средства		0,4			
	Вода для инъекций растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций	0,4	мл	200	200
Рентропные рентгеноконтрастные водорастворимые низкоосмолярные вещества		0,2			
	Йогексол, раствор для инъекций	0,2	г	70	700

* анестезиологическое и реаниматологическое пособия по требованию (или при необходимости) могут входить в этот или в другие разделы стандарта.

** ориентировочная дневная доза.

*** эквивалентная курсовая доза.

4. Перечень изделий медицинского назначения (включая импланты, эндопротезы и т.д.), не входящих в состав и стоимость предоставляемых работ и услуг

Название НВМИ	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
Диализатор	Диализатор	0,01	1
Катетер для внутривенных вливаний	Катетер для внутривенных вливаний	0,2	1
Катетер для вливания в малые вены (игла-бабочка)	Катетер для вливания в малые вены (игла-бабочка)	0,2	1
Система (устройство) для внутривенных вливаний	Система (устройство) для внутривенных вливаний	0,1	10
Шприц медицинский инъекционный одноразового применения	Шприц медицинский инъекционный одноразового применения	1,0	60
Шприц инсулиновый одноразового применения	Шприц инсулиновый одноразового применения	0,15	40
Перчатки хирургические кольчужные	Перчатки хирургические кольчужные	0,05	5
Канюля внутривенная, одноразового применения	Канюля внутривенная, одноразового применения	0,1	1
Стент коронарный	Стент коронарный	0,4	2
Бинт марлевый	Бинт марлевый	1,0	6
Салфетка стерильная	Салфетка стерильная	1,0	60
Бинт эластичный иммобилизирующий	Бинт эластичный иммобилизирующий	0,6	4
Пеленка одноразового применения	Пеленка одноразового применения	1,0	5
Перчатки хирургические одноразового применения	Перчатки хирургические одноразового применения	0,05	5
Катетер для внутривенных вливаний одноразового применения	Катетер для внутривенных вливаний одноразового применения	0,7	2
Фетр медицинский для заплат	Фетр медицинский для заплат	0,1	2
Набор пункционный	Набор пункционный	0,8	1
Салфетки гигиенические	Салфетки гигиенические	1,0	4

5. Перечень диетического (лечебного и профилактического) питания

Наименование	Частота предоставления	Количество
Основной вариант стандартной диеты	0,7	10
Вариант диеты с пониженной калорийностью (низкокалорийная диета)	0,3	10

Жирным шрифтом выделены добавления в стандарт Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Литература

- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur. Heart Journal. – 2013; Vol. 34. – P. 2949–3003.
- 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.
- Campeau L. Grading of angina pectoris // Circulation. – 1976. – Vol. 54, N 16, 1713. – P. 522–523.
- Cove C.L, Hylek E.M. An updated review of target-specific oral anticoagulants used in stroke prevention in atrial fibrillation, venous thromboembolic disease, and acute coronary syndromes. J Am Heart Assoc. 2013 Oct 23. – Vol. 2(5). – P. 136.
- Diamond G.A. A clinically relevant classification of chest discomfort // J. Am. Coll. Cardiol. – 1983. – Vol. 1. – P. 574.
- Ivanov V.K. Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia // Health Phys. – 2007. – Vol. 93, N 5. – P. 470–479.
- K. Fox 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.
- Kar S. Omacor and omega-3 fatty acids for treatment of coronary artery disease and the pleiotropic effects. Am J Ther. 2014. – Vol. 21(1). – P. 56–66.
- P.A. Heidenreich 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.
- P.A. Poole-Wilson et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 849–857.
- Panagopoulou V., Deftereos S. Kossyvakis C. et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. Curr Top Med Chem. 2013. – Vol. 13(2). – 82–94.
- S. Lopez-Ongil et al. Mechanism involved in the contact of endothelial cells by hydrogen peroxide // Free Radical Biology & Medicine. – 1999. – Vol. 26, N 5/6. – P.501–510.
- Saenz de Tejada I. 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.
- T.A. Trikalinos 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. – P. 911–918.
- W.E. Boden et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 1503–1516.
- Y. Shimizu et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. b5349.
- Аронов Д.М. 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.
- Письмо Минздрава России от 30 апреля 2013 г. № 13-2/10/2-3113.

**СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ
ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ
АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ И НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО
НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ**

**Особенности клинического течения, диагностики и лечения участников
ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС
с хронической обструктивной болезнью легких**

Основным отличием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у ЛПА 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 с 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 лёгких (Barberà 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 ЛПА 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%) оказалось основной отличительной особенностью ХОБЛ у ЛПА на ЧАЭС.

В связи с выявленными морфологическими особенностями была изучена возможность влияния выявленных морфологических изменений у ЛПА на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ, на функциональное состояние их дыхательной системы, толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни.

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 лёгких. По всей видимости, эти эффекты обусловлены угнетением тканевых обменных процессов за счет подавления активности окислительно-восстановительных ферментов.

По данным А.К. Гуськовой и соавт. (1987), к ранним лучевым реакциям системы дыхания у ЛПА на ЧАЭС при очень высоких дозах облучения относится острый радиационный интерстициальный пульмонит, представляющий отдельную клиническую форму, ведущими патоморфологическими признаками которой являются 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 сут.

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 у 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 Чернобыльской АЭС 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 заглатываются, другая – попадает в кровоток, а оставшаяся аккумулируется в региональных лимфатических узлах и интерстиции легких. При определении в 1986–1987 г. у

участников ЛПА на ЧАЭС уровней внутреннего облучения, полученных за счет ингаляционного поступления радионуклидов, была установлена ведущая роль трансураниевых 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 ЛПА на ЧАЭС в отдаленные сроки после аварии широкого спектра элементов, входящих в состав ядерного топлива, использовавшегося на Чернобыльской АЭС, 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 Чернобыльской АЭС.

Течение и клинические проявления воздействия малых доз радиации в отдаленном периоде значительно отличаются от острой ситуации. Высокие компенсаторно-приспособительные реакции легких 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 участников ЛПА на ЧАЭС 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, фиброзирование 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 вяло текущего воспаления. Характерной чертой бронхоальвеолярных смывов у 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 Чернобыльской АЭС 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 Чернобыльской АЭС 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 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 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 I 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 наблюдаются 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 участников ЛПА на ЧАЭС 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 лёгких, развития пневмонитов и фиброза, по мнению Ю.И. Москалева (1995), лежит повреждение пневмоцитов II типа и эндотелиальных клеток сосудов, составляющих около 50% от 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 Чернобыльской АЭС, 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 Чернобыльской АЭС 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 клиническими 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), 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 удалась 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 клинко-патогенетические особенности хронических болезней органов дыхания у участников ЛПА на ЧАЭС 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) установлена несомненная связь между развившимся раком легкого и прогрессирующим с первых недель работы на Чернобыльской АЭС 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 лёгких у людей, подвергшихся наиболее активному воздействию агрессивной чернобыльской пыли.

В большинстве развитых стран мира неспецифические заболевания легких (НЗЛ) 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 второе-третье, 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 неспецифическими заболеваниями легких 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 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.

Обращал 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 внешнего дыхания и диффузионной способности лёгких. Исследований по сочетанию ХОБЛ с диффузным пневмофиброзом и влиянию последнего на функциональное состояние дыхательной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих данным обструктивным заболеванием ранее не проводилось, что послужило причиной нашего исследования.

Всего были обследованы 70 больных с 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 с 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 проводили эхо-кардиографическое исследование с измерением систолического давления в легочной артерии. Кроме того, проводили пульсоксиметрию с определением SO_2 , 6-минутной шаговой пробы и оценку качества жизни больных с помощью анкеты SF-36.

У больных – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 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); $O_2 sat \%$ – сатурация крови кислородом; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии в покое, расстояние, пройденное в 6-минутном шаговом тесте и показатели качества жизни.

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 отбирали пациентов 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 первой и второй групп, представлены в табл. 3.1 и 3.2.

При проведении исследования обращало на себя внимание то, что явления гиперреактивности бронхиального дерева в первой 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 второй группы и, следовательно, значительно меньшей обратимостью обструктивного синдрома в ответ на пробу с бронхолитиками (β_2 -агонистами).

Таблица 3.1

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, n=25	Ликвидаторы с ХОБЛ с пневмофиброзом, n=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 ⁺	+0,10 кра*s/l
ОЕЛ, %	117,8±25,1	111,6±27,3	-6,2
ЖЕЛ, %	92,7±16,2	76,7±19 ⁺	-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 ₁ , %	67,9±14,6	62,7±10,3	-5,2
ОФВ ₁ /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
DLCOb, %	71,2±16,2	62,0±17,4 ⁺	-9,2
DLCO/VA, %	77,5±16,5	73,2±13,1 ⁺	-4,3
СДЛА, мм рт. ст.	31,6±6,8	36,2±5,4 ⁺	+4,6 мм рт. ст.
O ₂ sat, %	95,0±1,0	92,0±1,0 ⁺	-3,0
6-минутный тест в метрах	410±25	380±21 ⁺	-30 м.

*P<0,05

Как видно из табл. 3.1, 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 первой группой, которые проявляют себя преимущественным снижением жизненной емкости легких и относительным увеличением ОФВ₁/ЖЕЛ, %. Мы получили достоверное, но незначительное снижение жизненной емкости легких во второй группе больных, которые не могут трактоваться однозначно, так как, в среднем, были всего на 3,3% ниже нижней границы нормы (80% от должной величины), т. е. 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 то же время, наблюдаются достоверные различия в основных показателях, характеризующих диффузионную способность легких (DLCOb и DLCO/VA) с тенденцией к её снижению в группе больных с ХОБЛ в сочетании с выраженным пневмофиброзом, т. е. у этих больных по сравнению с первой группой в нарушение диффузионной способности легких вносит свой вклад не только эмфизема легких за счет разрушения 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 I степени хронической дыхательной недостаточности. Она была более значима у больных второй группы по сравнению с первой группой (в среднем по группе на 3%) и является результатом более выраженного снижения диффузионной способности легких в этой группе больных.

Существуют много факторов, которые могут внести свой вклад в развитие легочной артериальной гипертензии при ХОБЛ (Barberà 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 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 первой 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 влияют на такие характеристики болезни, как выраженность дыхательной недостаточности и толерантность к физической нагрузке.

Как видно из табл. 3.2, у больных – ликвидаторов в сочетании с пневмофиброзом, прежде всего, были снижены показатели качества жизни, характеризующие их самоощущения, касающиеся физической активности, т. е. у этих больных совпадают субъективные и объективные признаки большей степени выраженности снижения толерантности к физической нагрузке по сравнению с первой 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.

Таблица 3.2

Качество жизни ликвидаторов, страдающих ХОБЛ без сочетания и в сочетании с диффузным пневмофиброзом

Показатель, баллы	Ликвидаторы с ХОБЛ без пневмофиброза, n=25	Ликвидаторы с ХОБЛ с пневмофиброзом, n=20
Физическая активность	$23,0 \pm 0,75^+$	$20,0 \pm 1,03$
Ролевая адаптация, связанная с физической активностью	$5,4 \pm 0,41^+$	$4,3 \pm 0,33$
Общее физическое здоровье	$17,2 \pm 0,55^+$	$14,1 \pm 0,30$
Жизнеспособность	$16,8 \pm 0,58$	$15,6 \pm 0,44$
Социальная активность	$5,1 \pm 0,36$	$4,4 \pm 0,37$
Психическое здоровье	$20,7 \pm 0,51$	$19,7 \pm 0,43$

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 – ОФВ₁ и ОФВ₁/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.

ХОБЛ является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний дыхательной системы, она характеризуется постоянным прогрессированием функционально-морфологических изменений всех отделов дыхательной системы. Прогрессирование ХОБЛ, прежде всего, характеризуется клиническими проявлениями в виде усиления одышки, кашля, тахикардии и снижения толерантности к физической нагрузке, кроме того, постепенно прогрессирует обструктивный синдром, снижается диффузионная способность легких, нарастают признаки легочного сердца, хроническая дыхательная недостаточность, снижается качество жизни, увеличивается частота обострений заболевания. Все это требует совершенствования базисной терапии при лечении больных с ХОБЛ.

Наибольший положительный эффект, направленный на замедление прогрессирования ХОБЛ, снижение частоты обострений, дает непрерывная базисная терапия, при этом в большом перечне патогенетических методов воздействия ведущее место занимают М-холинолитики, из которых в настоящее время наиболее перспективным является tiotropium bromide (Спирива), обладающий не только бронхолитическим, но и противовоспалительным эффектом.

Опыт лечения ХОБЛ у участников ЛПА на ЧАЭС в период стабильного течения болезни подтверждает положительный эффект tiotropium bromide (Спирива), связанный с замедлением прогрессирования ХОБЛ.

Однако, учитывая относительно высокую стоимость постоянного применения tiotropium bromide (Спирива) и необходимость индивидуальной оценки его эффективности, рекомендуется:

- доказательная диагностика ХОБЛ на основании сбора жалоб, анамнеза, возраста, истории курения с обязательной оценкой функциональных нарушений со стороны дыхательной системы (обязательное наличие необратимого или малообратимого обструктивного синдрома, снижение диффузионной способности легких), с обязательной оценкой морфологического состояния дыхательной системы (наличие обструктивной эмфиземы легких, буллезно-фиброзной трансформации, степени диффузного пневмофиброза). Диагностика степени дыхательной недостаточности. Определение толерантности к физической нагрузке (6-минутная шаговая проба). При возможности – оценка качества жизни;

- назначение tiotropium bromide (Спирива) ингаляционно по 1 ингаляции в сутки в одно и то же время ежедневно в дозе 18 мкг;

- оценка влияния препарата на бронхиальную проходимость и диффузионную способность легких через 30 дней его применения. Увеличение FVC_1 (ОФВ₁) и/или DLCO на 10% и более от исходного уровня (Канаев Н.Н., Шик Л.Л., 1980) является объективным показателем целесообразности продолжения применения tiotropium bromide (Спирива) в качестве базисной терапии. При отсутствии признаков уменьшения степени выраженности обструктивного синдрома (увеличение FVC_1 (ОФВ₁) менее чем на 10% от исходного уровня, отсутствии улучшения диффузионной способности легких (увеличение диффузионной способности легких (DLCO) менее чем на 10% от исходного уровня) и отсутствии улучшения степени дыхательной недостаточности (увеличения насыщения крови кислородом (SO₂) – необходимо решать вопрос о целесообразности применения tiotropium bromide (Спирива) в базисной терапии ХОБЛ в дальнейшем;

- продолжение базисной терапии с использованием tiotropium bromide (Спирива) до 1 года в случае его положительного влияния на показатели функции внешнего дыхания;

- через 360 дней от начала применения tiotropium bromide (Спирива) проводить контрольное исследование в виде спирографии (бодиплетизмографии) и диффузионного теста с оценкой влияния препарата на основные показатели функции внешнего дыхания. Снижение FVC₁ (ОФВ₁) и/или DLCO на 10% и более указывает на индивидуальную неспособность tiotropium bromide (Спирива) препятствовать прогрессированию ХОБЛ;

- прогрессирование степени дыхательной недостаточности, ухудшение толерантности к физической нагрузке, увеличение или сохранение частоты обострений заболевания ставят дополнительные вопросы о целесообразности его применения. Отсутствие значимой как положительной, так и отрицательной динамики на фоне применения препарата со стороны показателей функции внешнего, толерантности к физической нагрузке, хронической дыхательной недостаточности, качества жизни, частоты обострений болезни говорит о его способности у конкретного больного тормозить прогрессирование ХОБЛ и является суммарным объективным критерием необходимости его применения при базисной терапии ХОБЛ.

Наши исследования показали, что длительное применение tiotropium bromide (Спирива) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС при базисной терапии ХОБЛ приводит к:

- торможению, а возможно, и подавлению прогрессирования обструктивного синдрома и, следовательно, прогрессирования степени тяжести ХОБЛ вследствие улучшения общей механики дыхания;

- достоверному улучшению диффузионной способности легких у ликвидаторов, страдающих ХОБЛ, что уменьшает проявления хронической дыхательной недостаточности (этот факт впервые выявлен и не описан в мировой литературе);

- к улучшению качества жизни ликвидаторов, что, прежде всего, проявляется в улучшении общего физического здоровья и повышении толерантности к физической нагрузке;

- к уменьшению количества обострений ХОБЛ в течение 1 года и снижению необходимости в стационарном лечении.

Обоснование единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с хронической обструктивной болезнью легких

Диагноз ХОБЛ выставляется на основании жалоб, данных словесного и документального анамнеза, исключения с помощью доступных методов других заболеваний дыхательной системы, протекающих с необратимой или малообратимой бронхиальной обструкцией (персистирующей бронхиальной астмы, первичной эмфиземы легких, муковисцидоза, поликистоза легких, активного туберкулеза с бронхообструктивным синдромом, бронхолегочных микозов, заболеваний щитовидной железы, прежде всего сопровождающихся гипотиреозом, заболеваний, относящихся к группе врожденных дисплазий соединительной ткани и т.д.). Помимо жалоб, данных анамнеза, результатов физикального обследования, проводится исследование клинических анализов крови и мокроты. С другой стороны – диагноз ХОБЛ подтверждается наличием у больного функционально-морфологических изменений, характерных для данного заболевания.

Для диагностики ХОБЛ должны проводиться следующие методы исследования:

- бодиплетизмография с фармакологической пробой (Master Screen Body/Diffusion. Viasys Healthcare GmbH. Германия);

- диффузионный тест (Master Screen Body/Diffusion. Viasys Healthcare GmbH. Германия);

- компьютерная томография легких с использованием pulmo-программы;

- электрокардиография;
- эхокардиография;
- клинические анализы крови и мокроты;
- оценка качества жизни по анкете SF-36;
- пульсоксиметрия.

Несмотря на большие достижения в изучении предрасполагающих факторов, факторов риска, патогенеза и морфогенеза заболевания, возникающих осложнений, до настоящего времени остается невыясненной этиология ХОБЛ. В связи с этим в период стабильного течения болезни ее лечение носит, преимущественно, патогенетический характер и включает в себя бронхолитическую, муколитическую терапию, лечение артериальной легочной гипертензии (легочного сердца), а также лечение различных осложнений.

Наибольший положительный эффект, направленный на замедление прогрессирования ХОБЛ, снижение частоты обострений, дает непрерывная базисная терапия, при этом в большом перечне патогенетических методов воздействия ведущее место занимают М-холинолитики, из которых в настоящее время наиболее перспективным является tiotropium bromide (Спирива), обладающий не только бронхолитическим, но и противовоспалительным эффектом.

Проект единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с хронической обструктивной болезнью легких

В основу проекта единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с хронической обструктивной болезнью легких были положены стандарты медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи) (утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11 мая 2007 г. № 327) и стандарт первичной медико-санитарной помощи при обострении хронической обструктивной болезни легких (приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 № 1214н).

Проект единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с хронической обструктивной болезнью легких

Категория возрастная: взрослые.

Пол: любой.

Фаза: обострение.

Стадия: любая.

Осложнения: вне зависимости от осложнений.

Вид медицинской помощи: специализированная.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

Форма оказания медицинской помощи: неотложная.

Средние сроки лечения (количество дней): 14.

Код по МКБ X*

Нозологические единицы

J44.0	Хроническая обструктивная легочная болезнь с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей
J44.1	Хроническая обструктивная легочная болезнь с обострением неуточненная
J44.9	Хроническая обструктивная легочная болезнь неуточненная

1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления ¹	Усредненный показатель кратности применения
B01.037.001	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога	1	2
B01.037.001	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога зав. отделением	1	2
¹ Вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 – указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания			
Лабораторные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A09.09.007	Исследование физических свойств мокроты	1	2
A26.09.001	Микроскопическое исследование мазков мокроты на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	1	1
A26.09.010	Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,5	1
A26.30.004	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим лекарственным препаратам	0,5	1
A26.06.016	Определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии пневмонии (<i>Chlamidia pneumoniae</i>) в крови	0,05	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	0,1	1
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	0,1	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	0,1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	0,1	1
A26.06.057	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>) в крови	0,05	1
A26.09.006	Микробиологическое исследование мокроты на микоплазму (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)	0,01	1
	Цитологическое исследование мокроты	0,3	1
	Определение газового состава артериальной крови	0,3	2
Инструментальные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	2
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	2
	Исследование диффузионной способности легких	1	2
A03.09.001	Бронхоскопия	0,3	2
A11.09.006	Бронхоскопический лаваж	0,1	2
A06.09.007	Рентгенография легких в двух проекциях	1	1
A06.30.002	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1	1

A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков–бодиплетизмография	1	1
A12.09.002.001	Исследование дыхательных объемов–бодиплетизмография с применением лекарственных препаратов	1	2
A12.09.005	Пульсоксиметрия	1	10

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,7	1
A13.29.001	Консультация психолога	0,1	1
	6–минутная шаговая проба	1,0	2
	Анкета качества жизни – опросник SF-36	1,0	2
V01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,3	1
V01.055.001	Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный	0,05	1
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	0,2	7
A11.09.007.001	Ингаляционное введение лекарственных препаратов через небулайзер	0,6	10
A12.26.002	Очаговая проба с туберкулином	0,05	1
Инструментальные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A04.10.002	Эхокардиография	1	2
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	0,5	1
A07.09.003	Сцинтиграфия легких	0,01	1
A12.09.001.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков с помощью пикфлоуметра	1	10
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A13.29.003	Психологическая адаптация	0,1	1

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз

Код	Анатомо-терапевти-ческо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД* **	СКД****
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия		0,3			
		Амоксициллин		мг	1500	15000
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,2			
		Амоксициллин+ [Клавулановая кислота]		мг	1000+250	10 000+2500
		Амоксициллин+ [Сульбактам]		мг	2000+1000	20 000+10 000
J01DC	Цефалоспорины- 2 – го поколения		0,1			
		Цефуроксим		мг	4500	45 000
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		0,15			
		Цефиксим		мг	400	4000
		Цефтазидим		мг	4000	40 000
		Цефтриаксон		мг	2000	20 000
J01FA	Макролиды		0,15			
		Азитромицин		мг	500	3500
		Кларитромицин		мг	1000	7000
J01M	Фторхинолоны		0,3			
		Гемифлоксацин		мг	320	3200
		Левифлоксацин		мг	500	5000
		Моксифлоксацин		мг	400	4000
J02AC	Производные триазола		0,05			
		Флуконазол		мг	100	700
N07B	Препараты, применяемые при никотиновой зависимости		0,8			
		Варениклин		мг	1,5	15
		Никотин		мг	21	210
R03A	Селективные бета2-адреномиметики		0,7			
		Сальбутамол		мг	12	168
		Сальбутамол		мг	0,8	112
		Фенотерол		мг	0,2	2,8
		Фенотерол		мл	1,5	21
		Формотерол		мг	0,024	0,336
R03A	Симпатомиметики в комбинации с другими препаратами		0,3			
		Ипратропия бромид+ Фенотерол		мл	4	56
		Ипратропия бромид+ Фенотерол		мг	0,25+0,5	3,5+7
		Ипратропия бромид+ Сальбутамол		доза	3	42
R03B	Антихолинергические средства		1			
		Ипратропия бромид		мг	0,16	2,24
		Ипратропия бромид		мл	6	84
		Тиотропия бромид		мг	0,018	0,252
R03D	Прочие средства системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей		0,1			
		Фенспирид		мг	240	3360
R05C	Муколитические препараты		0,5			
		Амброксол		мг	90	900
		Ацетилцистеин		мг	600	6000
		Карбоцистеин		мг	1125	11250
V05A	Растворители и разбавители, включая ирригационные растворы		0,6			
		Натрия хлорид		мл	20	200

*Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра.

Международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия – торговое наименование лекарственного препарата. *Средняя суточная доза. ****Средняя курсовая доза.

1. Лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории Российской Федерации, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата.

2. Назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии (часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446).

3. Граждане, имеющие в соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 29, ст. 3699; 2004, № 35, ст. 3607; 2006, № 48, ст. 4945; 2007, № 43, ст. 5084; 2008, № 9, ст. 817; 2008, № 29, ст. 3410; № 52, ст. 6224; 2009, № 18, ст. 2152; № 30, ст. 3739; № 52, ст. 6417; 2010, № 50, ст. 6603; 2011, № 27, ст. 3880; 2012, № 31, ст. 4322) право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях обеспечиваются лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в Перечень лекарственных препаратов, в том числе перечень лекарственных препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии лечебно-профилактических учреждений, обеспечение которыми осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 18.09.2006 г. № 665 (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 27.09.2006 г., регистрационный № 8322), с изменениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 19.10.2007 г. № 651 (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 19.10.2007 г., регистрационный № 10367), от 27.08.2008 г. № 451н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 10.09.2008 г., регистрационный № 12254), от 01.12.2008 г. № 690н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 22.12.2008 г., регистрационный № 12917), от 23.12.2008 г. № 760н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 28.01.2009 г., регистрационный № 13195) и от 10.11.2011 г. № 1340н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23.11.2011 г., регистрационный № 22368).

Жирным выделены добавления в стандарт Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Литература

Гуськова А.К. Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. – М., 1993. – С.60–77.

Гуськова А.К., Баранов А.Е. 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 // Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. – СПб., 2008. – С. 281–308.

Комлев А.Д., Кузьев А.И., Ласкин Г.М. и др. Некоторые особенности функционального состояния дыхательной системы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС при хронической обструктивной болезни легких. // Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. «Чернобыль: 25 лет спустя». – СПб., 2011. – С.170–171.

Комлев А.Д., Кузьев А.И., Ласкин Г.М. и др. Особенности функционального состояния дыхательной системы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих хронической обструктивной болезнью легких при ее сочетании с диффузным пневмофиброзом. // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной станции. / под ред. проф. С.С. Алексанина. – СПб.: Мед.книга, «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 193–206.

Комлев А.Д., Кузьев А.И., Колосова М.В., Маркова И.А. Опыт длительного применения тиотропия бромид(Spiriva) у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, страдающих хронической обструктивной болезнью легких: Метод. реком. / под ред. проф. С.С. Алексанина. – СПб., 2011. – 18 с.

Колосова М.В., Комлев А.Д., Кузьев А.И. Особенности сочетания хронической обструктивной болезни легких и диффузного пневмофиброза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях, 2012. – № 1. - С. 12–16.

Маркова И.А., Колосова М.В., Комлев А.Д., Кузьев А.И. Состояние дыхательной мускулатуры у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с хронической обструктивной болезнью легких. // Многопрофильная клиника XXI века. – СПб., 2013. – С. 154.

Маркова И.А., Комлев А.Д., Кузьев А.И., Колосова М.В. Системное воспаление и легочная артериальная гипертензия у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с хронической обструктивной болезнью легких. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2013. – № 1. – С. 19–23.

Маркова И.А., Колосова М.В., Кузьев А.И. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на силу дыхательной мускулатуры у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, больных хронической обструктивной болезнью легких. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2014. – № 1 – С. 52–57.

Чугунова Л.Н., Комлев А.Д., Кузьев А.И., Чистякова У.Н. Качество жизни участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с хронической обструктивной болезнью легких в отдаленном периоде. // Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии. – СПб., 2011. – С. 257–258.

**СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА ДЛЯ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ
ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ
ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ И НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО
НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ**

Особенности клинического течения, диагностики и лечения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с хроническим атрофическим гастритом

В течение последнего десятилетия наблюдается отчетливая динамика значительного роста болезней органов пищеварения в общей структуре заболеваемости у участников ЛПА на ЧАЭС. По уровню распространенности они уступают лишь сердечно-сосудистым, эндокринным и нервным болезням. В общей структуре заболеваемости на их долю приходится от 10 до 30%. По данным ВЦЭРМ МЧС России, распространенность болезней органов пищеварения в 3,7 раза превышает аналогичный показатель для населения Российской Федерации. В 4–8% случаев гастроэнтерологические заболевания являются причиной инвалидизации населения.

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, значительно утяжеляющих течение сопутствующих заболеваний.

Пищевод Барретта, обнаруживаемый у 5 % больных с 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 её осложнений (в частности пищевода Барретта) некоторые авторы связывают рост заболеваемостью аденокарциномой дистального отдела пищевода (до 97% среди всех случаев заболевания). В Санкт-Петербурге в 2009 г., по данным Комитета по здравоохранению Администрации города, на 100 000 человек приходилось 6 больных раком пищевода.

Другой не менее актуальной проблемой является рак желудка. Заболеваемость раком желудка в России в настоящее время является одной 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 пренеопластических изменений слизистой оболочки пищевода и желудка является чрезвычайно важной проблемой современного здравоохранения. Особенно актуальна данная проблема у участников ЛПА на ЧАЭС ввиду их высокого «онкогенного» потенциала.

Предшествующие исследования, проведенные в 2009–2012 гг., показали, что у участников ЛПА на ЧАЭС в 44% случаев выявляется пищевод Барретта, в 28% – метаплазия слизистой пищевода по кардиальному типу и в 28% – воспалительные заболевания (эрозия, эзофагит). Дисрегенераторные изменения (нарушения клеточного обновления) эпителия слизистой желудка, проявляющиеся различными типами кишечной метаплазии и атрофии слизистой, были диагностированы в 64% от всех биопсий желудка. Атрофические изменения слизистой от очаговой, выявленной в поверхностных отделах слизистой, до диффузной, были обнаружены в 27% случаев.

Преднеопластические изменения – кишечные метаплазии слизистой желудка были диагностированы в 37 % случаев, с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка (52,5 %). Из них самым частым типом кишечной метаплазии была тонкокишечная метаплазия (или метаплазия I типа), которая выявлялась в 81,5 % случаев.

Общая частота инфицированности *Helicobacter pylori* (HP) у участников ЛПА на ЧАЭС по данным ПЦР-анализа составила 87%, при этом в 77% случаев инфекция выявлялась в теле желудка, в 86% – в антральном отделе и в 77% – в обеих локализациях. Иммуноцитохимическим методом у 71% больных были выявлены бактериальные клетки HP. При этом HP в 86% случаев обнаруживался в антральном отделе и теле желудка, в 65% случаев только в антральном отделе желудка и в 28% случаев – только в теле желудка. Иммуноцитохимическим методом спиралевидные (бациллярные) формы HP выявлялись в 96% случаев, а кокковые формы – в 15% случаев (Саблин О.А., 2010).

Обоснование единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с хроническим атрофическим гастритом

Данные дополнения в стандарт оказания медицинской помощи больным с хроническим гастритом, дуоденитом и диспепсией обусловлены наличием у участников ЛПА на ЧАЭС высокого канцерогенного потенциала.

Для ранней диагностики онкологической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта в утвержденный стандарт необходимо ввести:

- иммуноцитохимическое исследование с моноклональными антителами материала из различных тканей и органов для выявления метастазов опухоли (онкомаркер-РЭА, СА 19-9, СА-242), которое позволяет выявлять наличие ранних стадий заболевания, не определяемых инструментальными (сонографическими, рентгенологическими, магнитно-резонансными методами);
- исследование крови на пепсиноген I, которое позволяет комплексно оценить степень атрофии слизистой тела желудка и риски развития дистального рака желудка;
- исследование крови на гастрин-17 (базальный и стимулированный), позволяющее косвенно определять интенсивность желудочной кислотопродукции;
- исследование крови на антитела к *Helicobacter pylori* IgG – маркер инфекции, являющейся канцерогеном I степени по рекомендациям Международного агентства по изучению рака;
- исследование крови на антитела к париетальным клеткам для определения аутоиммунного гастрита, который обладает высоким канцерогенным потенциалом;
- исследование крови на хромогранин А, являющийся ранним маркером нейроэндокринных опухолей;
- МСРКТ брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием – наиболее специфический и чувствительный метод ранней диагностики опухолей ЖКТ;
- фиброгастродуоденоскопия в режиме NBI с увеличением, которая позволяет в процессе исследования локализовать преднеопластические и неопластические изменения слизистой пищевода и желудка. 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 – 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 пищевода-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).

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.

Необходимость включения в стандарт эзомепразола, пантопразола, метронидазола и висмута трикалия дицитрата обусловлена их высокой антихеликобактерной активностью в современных схемах эрадикационной терапии.

Одним из важнейших критериев эффективности ингибитора протонной помпы является быстрая активизация основного вещества. Эзомепразол в дозе 20 мг обеспечивает лучшее снижение желудочной секреции в первые 6 ч 1 дня применения по сравнению с рабепразолом в дозе 20 мг, а также обладает более длительным по сравнению с рабепразолом действием в течение 1 суток после прекращения приема препарата (Морозов С.В. и др., 2003). Пантопразол – препарат, наиболее безопасный у полиморбидных больных. Препарат сукральфат обладает высокой цитопротективной активностью в плане заживления язв и эрозий слизистой желудка.

Согласно современным рекомендациям Европейской группы по изучению НР (Malfertheiner P. et al., 2005), схема первой линии предусматривает назначение ингибитора протонной помпы и двух антибиотиков до 14 дней, в связи с чем увеличены курсовые дозы применяемых препаратов.

Проект единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с хроническим атрофическим гастритом

В основу проекта единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с хроническим атрофическим гастритом положен стандарт оказания медицинской помощи больным с хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 248.

Проект единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с хроническим атрофическим гастритом

1. Модель пациента

Категория возрастная: взрослые, дети

Нозологическая форма: хронический гастрит, дуоденит, диспепсия

Код по МКБ-10: К 29.4, К29.5, К30

Фаза: обострение

Осложнение: без осложнений

Условие оказания: **стационарная** и амбулаторно-поликлиническая помощь

1.1. Диагностика

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.16.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.16.002	Визуальное исследование при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.16.003	Пальпация при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.16.004	Перкуссия при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.16.005	Аускультация при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A02.12.001	Измерение частоты пульса	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления	1	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	1	1
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов	1	1
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	1	1
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	1
A08.05.009	Определение цветового показателя	1	1
A08.16.004	Исследование материала желудка на наличие хеликобактериоза	1	1
A08.16.002	Морфологическое исследование препаратов тканей желудка	0,1	1
A08.16.003	Морфологическое исследование препаратов тканей двенадцатиперстной кишки	0,1	1
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	1	1
A09.19.002	Исследование кала на скрытую кровь	0,05	1
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов	0,01	1
A06.16.002	Рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки	0,4	1
A09.16.004	Внутрижелудочное определение концентрации водородных ионов в желудочном содержимом (рН)	0,5	1
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчного пузыря	0,8	1
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	0,8	1
A11.16.002	Биопсия желудка с помощью эндоскопии	0,1	1
A11.16.003	Биопсия 12-перстной кишки с помощью эндоскопии	0,1	1
A08.30.002	Иммуноцитохимическое исследование с моноклональными антителами материала из различных тканей и органов для выявления метастазов опухоли (онкомаркер- РЭА)	1	0,5
	Исследование крови на онкомаркер СА 19-9	1	0,5
	Исследование крови на онкомаркер СА-242	1	0,5
	Исследование крови на пепсиноген I	1	1
	Исследование крови на гастрин-17 (базальный и стимулированный)	1	1
	Исследование крови на антитела к Helicobacter pylori IgG	1	1
	Исследование крови на антитела к париетальным клеткам	1	1
	Исследование крови на хромогранин А	1	1
	Фиброгастродуоденоскопия в режиме NBI с увеличением	0,3	1
	МСРКТ брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием	0,05	1

1.2. Лечение из расчета 14 дней

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.16.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.16.002	Визуальное исследование при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.16.003	Пальпация при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A25.16.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A25.16.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A25.16.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД**	ЭКД***
Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта			0,8		
	Антациды		0,3		
		Алгелдрат + гидроксид магния	1	40 мл	560 мл
	Прокинетики		0,7		
		Домперидон	1	30 мг	420 мг
	Блокаторы Н ₂ -гистаминовых рецепторов		0,1		
		Ранитидин	0,5	300 мг	4,2 г
		Фамотидин	0,5	40 мг	560 мг
	Блокаторы протонного насоса		0,7		
		Омепразол	0,8	40 мг	560 мг
		Пантопризол	0,8	40 мг	560 мг
		Рабепразол	0,8	20 мг	280 мг
		Эзомепразол	0,8	40 мг	560 мг
Антибактериальные средства			0,3		
		Амоксициллин	0,5	2 г	20 г
		Кларитромицин	0,5	1 г	10 г
Противопаразитарные средства					
		Метронидазол	1	1,5 г	15 г
Другие препараты для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагальной рефлюксной болезни					
		Висмута трикалия дицитрат	0,6	480 мг	6720 мг
		Сукральфат	0,6	2 г	28 г
Антибактериальные средства			0,3		
		Амоксициллин	0,5	2 г	14 г
		Кларитромицин	0,5	1 г	7 г
Противопаразитарные средства			0,3		
		Метронидазол	1	1 г	7 г

* анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

** ориентировочная дневная доза.

*** эквивалентная курсовая доза.

Жирным шрифтом выделены добавления в стандарт Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Литература

- Саблин О.А., Дрыгина Л.Б., Ильчишина Т.А., Листопадов Ю.И. Онкопревенция при заболеваниях желудка (учебно-методическое пособие) // Онкопревенция при заболеваниях желудка: Учеб.-метод. пособие. – СПб., 2010. – 64 с.
- Lambert R., Kuznetsov K., Rey J. Narrow-band imaging in digestive endoscopy // Scient. W. J. – 2007. – Vol. 7. – P. 449–465.
- Malferteiner P., Meagraud 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.
- 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.

**СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ
ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ
ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ И НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО
НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ**

Особенности клинического течения, диагностики и лечения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с дисциркуляторной энцефалопатией

Начиная с 2002 г. по настоящее время, ВЦЭРМ МЧС России постоянно участвует в научно-исследовательской и практической работе в соответствии с программой совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства. Многолетнее наблюдение за состоянием здоровья участников ЛПА на ЧАЭС показало, что основной причиной их инвалидизации являются заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия). Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) представляет собой медленно прогрессирующую недостаточность кровоснабжения головного мозга, которая ведет к развитию диффузных мелкоочаговых изменений мозговой ткани, обуславливающих нарастающие нарушения функций головного мозга.

Показатель заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями и смертности от них постоянно увеличивается как по отечественным, так и по зарубежным данным. Исследования, посвященные изучению развития хронической недостаточности мозгового кровообращения у участников ЛПА на ЧАЭС, указывают на высокую распространенность ДЭ и более частое ее развитие, чем в популяции в целом.

У участников ЛПА на ЧАЭС выявлены морфологические и клинические особенности течения ДЭ:

- изменения церебральной гемодинамики вследствие нарушения тонуса церебральных артерий, снижения цереброваскулярной реактивности;

- атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий с постоянным увеличением частоты встречаемости стенозирующего поражения экстра- и интракраниальных артерий за последние 10 лет. Увеличение возраста участников ЛПА на ЧАЭС привело к значительному росту гемодинамически значимого поражения брахиоцефальных артерий, что определило необходимость проведения в ряде случаев оперативного лечения (каротидная эндартерэктомия). Открытие отделения сердечно-сосудистой хирургии во ВЦЭРМ МЧС России позволило провести высокотехнологичные сосудистые операции всем ликвидаторам с выявленным гемодинамически значимым поражением экстракраниальных артерий;

- высокая распространенность гипертонической болезни с развитием макроангиопатии и микроангиопатии, отсутствие достижения целевых значений АД у большинства ликвидаторов при поступлении в стационар, недостаточное ночное снижение АД;

- нарушения функционального состояния ЦНС с признаками дисфункции диэнцефальных структур, снижением функциональной активности нейронов коры и нарушением межполушарного взаимодействия на всех стадиях ДЭ;

- преобладание интеллектуально-мнестических расстройств над двигательными. Распространенность и выраженность когнитивных расстройств у участников ЛПА на ЧАЭС

значительно выше, чем у пациентов с аналогичными стадиями ДЭ, но не участвовавшими в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Распространенность неврологических синдромов у участников ЛПА на ЧАЭС с ДЭ и пациентов с ДЭ, не принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС

Синдромы	Ликвидаторы, n=157	Группа сравнения, n=37	Критерий Стьюдента
	абс. число (%)	абс. число (%)	p
Вестибулоатактический	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)	

Анализ причин особенностей функционального состояния центральной нервной системы и раннего развития когнитивных нарушений у участников ЛПА на ЧАЭС с ДЭ показал, что определяющее значение в их развитии играют тревожно-депрессивные расстройства в сочетании с гипертонической болезнью и атеросклерозом. Эмоционально-волевые нарушения играют значимую роль в инвалидизации и социальной дезадаптации этой когорты населения, что определяет необходимость их медикаментозной терапии и немедикаментозной коррекции. Характерным также являются длительно текущие хронические болевые синдромы, такие как головная боль напряжения с злоупотреблением приема анальгетиков.

Лабораторная диагностика у участников ЛПА на ЧАЭС с ДЭ включала детальную оценку плазменного и тромбоцитарного гемостаза, эндотелиальной дисфункции, метаболических нарушений. Анализ результатов лабораторной диагностики позволил выявить широкую распространенность метаболических нарушений, активацию процессов свободно-радикального окисления, признаки хронического неспецифического воспаления, эндотелиальную дисфункцию, нарушения в системе гемостаза с выраженным повышением агрегации тромбоцитов. Развитие ДЭ происходило на фоне значительной активации процессов свободно-радикального окисления (рис.5.1, цветная вкладка).

Метаболический синдром выявлен у большинства участников ЛПА на ЧАЭС (рис. 5.2). Наряду с общепринятыми методами распознавания метаболических нарушений, использованы следующие новые прогрессивные приемы их диагностики:

- оценка антиоксидантной системы и определение продуктов перекисного окисления липидов; определение С-реактивного белка;
- гормональные исследования: определение гормонов, вырабатываемых жировой тканью – лептина и адипонектина, исследование тиреоидного статуса, андрогенного гормонального статуса, определение альдостерона;
- углубленное исследование углеводного обмена: глюкозотолерантный тест, оценка концентрации С-пептида, инсулина (натошак и стимулированного), гликированного гемоглобина, определение концентрации фруктозы в крови;
- углубленное исследование пуринового обмена: определение концентрации мочевой кислоты в крови и суточной экскреции с мочой.

Важным и малоизученным является вопрос о распространенности среди участников ЛПА на ЧАЭС синдрома обструктивного апноэ во сне, который значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, внезапной смерти и снижает качество жизни. Проведение специального комплексного полисомнографического обследования выявило

широкое распространение этого синдрома среди участников ЛПА на ЧАЭС с метаболическими нарушениями. Показано, что наличие синдрома апноэ является причиной плохо поддающейся лечению артериальной гипертензии, аритмий, выраженной дневной сонливости, снижения работоспособности (рис. 5.3).

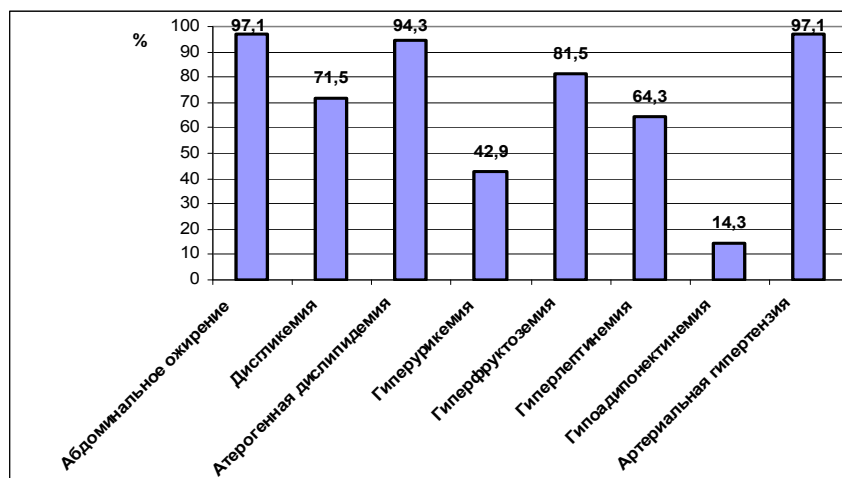


Рис.5.2. Характеристика метаболического профиля у ликвидаторов с метаболическим синдромом.

Для верификации повреждения головного мозга использовали методы нейровизуализации. Результаты МРТ головного мозга позволили выявить значительную распространенность мелкоочагового поражения белого вещества и признаки выраженной атрофии. Проведение КТ перфузии подтвердило наличие гипоперфузии головного мозга, играющей значимую роль в развитии ДЭ.

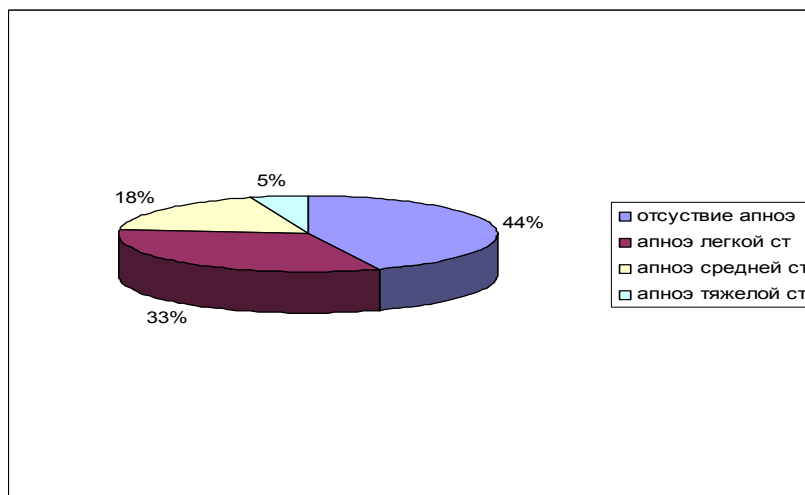


Рис. 5.3. Распространенность синдрома обструктивного апноэ среди ликвидаторов с метаболическим синдромом.

Выявленные лабораторные и инструментальные изменения, особенности клинической картины заболевания позволяют обосновать необходимость постоянного медикаментозного лечения, включающего гипотензивную терапию, постоянный прием антиагрегантов или антикоагулянтов, коррекцию нарушений липидного обмена, прием антиоксидантов, нейрометаболических препаратов, антидепрессантов. Актуальным в настоящее время стало включение в стандарт лечения ликвидаторов хирургического лечения гемодинамически значимого поражения экстракраниальных сосудов в связи с прогрессивным ростом выраженности атеросклеротического поражения.

Обоснование единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с дисциркуляторной энцефалопатией

В настоящее время приказом Минздрава России от 29.12.2012 г. утверждены стандарты специализированной медицинской помощи только для острых нарушений мозгового кровообращения (при внутримозговых кровоизлияниях – № 1692н, при субарахноидальном кровоизлиянии – № 1749н, при инфаркте мозга – № 1740н). Федеральных стандартов по диагностике и лечению хронических форм нарушений мозгового кровообращения до настоящего времени нет. При лечении пациентов с ДЭ в стационарных условиях в больницах Санкт-Петербурга, госпитализированных по Территориальной программе обязательного медицинского страхования, пользуются клиническим стандартом № 261230. На основании вышеизложенного, возникла настоятельная потребность разработки стандарта диагностики и лечения ДЭ у участников ЛПА на ЧАЭС с учетом региональных рекомендаций и особенностей течения у них данной патологии.

В раздел лабораторной диагностики добавлены исследования, позволяющие детализировать нарушения липидного обмена, введены показатели, определяющие выраженность окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции. Значительно расширены показатели оценки гемостаза, позволяющие оценивать состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза, а также – эффективность проводимой антиагрегантной терапии.

Учитывая преобладание в клинической картине когнитивных и психоэмоциональных нарушений, в качестве обязательного пункта обследования введено комплексное нейропсихологическое тестирование, позволяющее детально оценить когнитивные функции и выраженность тревожно-депрессивных расстройств.

Обязательными для верификации диагноза следует считать использование методов нейровизуализации с предпочтением проведения МРТ головного мозга, так как характерное для ДЭ мелкоочаговое поражение подкорковых структур и лейкоареоз практически не выявляются при проведении КТ головного мозга.

Оценка выраженности и распространенности атеросклеротического поражения лежит в основе выбора антиагрегантной терапии или хирургического лечения. В подавляющем большинстве случаев для такой диагностики достаточно проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и транскраниальной доплерографии с оценкой цереброваскулярной реактивности. Уточняющее проведение КТ-ангиографии требуется не более чем у 10 % обследованных.

Обязательным следует считать оценку суточной динамики артериального давления и проведения с этой целью суточного мониторирования АД всем пациентам, так как обычное измерение АД не позволяет в полной мере оценить адекватность подобранной терапии, выявить недостаточное ночное снижение АД, которое является наиболее значимым для развития ДЭ.

При подозрении на синдром обструктивного апноэ во сне (каждому второму пациенту) необходимо проведение комплексной полисомнографии с дальнейшими рекомендациями хирургического лечения или подбора СИПАП-терапии.

Проект единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с дисциркуляторной энцефалопатией

В основу проекта единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с дисциркуляторной энцефалопатией положен стандарт оказания медицинской помощи больным с ДЭ в условиях стационара по Территориальной программе обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга № 261230.

Проект единого лечебного и диагностического стандарта для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей радиоактивно загрязненных территорий России и Беларуси с дисциркуляторной энцефалопатией в условиях стационара

1. Модель пациента

Категория возрастная: взрослые

Нозологическая форма: дисциркуляторная энцефалопатия

Код по МКБ

167.	Другие цереброваскулярные болезни
167.0	Расслоение мозговых артерий без разрыва
167.1	Аневризма мозга без разрыва
167.2	Церебральный атеросклероз
167.3	Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия
167.4	Гипертензивная энцефалопатия
167.5	Болезнь Мойамойа
167.6	Негнойный тромбоз внутрочерепной венозной системы
167.7	Церебральный артериит, не классифицированный в других рубриках
167.8	Другие уточненные поражения сосудов мозга
167.9	Цереброваскулярная болезнь неуточненная
168.	Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках
168.0	Церебральная амилоидная ангиопатия (E85.-+)
168.1	Церебральный артериит при инфекциях и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках
168.2	Церебральный артериит при других болезнях, классифицированных в других рубриках
168.8	Другие поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках
169.	Последствия цереброваскулярных болезней

1.1. Диагностика

<i>Наименование</i>	Частота предоставления	Среднее количество
Общеврачебный осмотр врача-невролога	1	10
Консультация зав. отделением (отделом)	1	3
Консультация окулиста	0,5	1
Нейропсихологическое тестирование	1,0	1,5
Консультация врача ЛФК	0,2	1
Консультация кардиолога	1,0	2
<u>Инструментальное обследование</u>		
Электрокардиограмма	1	1
Дуплекс БЦА	1	1
Транскраниальная доплерография или дуплекс	1	1
Эхокардиография	0,5	1
Суточное мониторирование ЭКГ+АД	1,0	1
Электроэнцефалография	0,1	1

Кардиоритмография	0,1	1
КТ головного мозга	0,1	1
МРТ головного мозга	1,0	1
МРТ головного мозга с в/в контрастированием	0,1	1
МР-ангиография	0,1	1
ФЛГ легких	1	1
Полисомнография	0,5	1
<u>Лабораторная диагностика</u>		
Клинический анализ крови и тромбоциты	1	1
Клинический анализ мочи	1	1
6-сульфатоксимелатонин в моче	0,3	1
Анализ крови на сифилис	1	1
HbsAg	1	1
АТ к вирусу гепатита С	1	1
Anti-HBcAg (IgM)	1	1
Билирубин общий	1	1
АЛТ	1	1
АСТ	1	1
ГГТП	1	1
Глюкоза	1	1
Гликозилированный гемоглобин	0,2	1
Глюкозотолерантный тест	0,3	1
Липидограмма (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, коэффициент атерогенности)	1	1
АпоА	1	1
АпоВ	1	1
Лipoprotein-ассоциированная фосфолипидаза А2	0,3	1
Лептин	0,3	1
Адипонектин	0,3	1
Общий белок	0,3	1
Мочевая кислота	0,5	1
Мочевина	0,3	1
К+	0,5	1
Na+	0,5	1
Cl-	0,5	1
КОС и газы крови	0,5	1
Протромбин	1	1
Фибриноген	1	1
СРБ ультрачувствительный	1	1
Гомоцистеин	1	1
D-димер количественно	0,8	1
Агрегация тромбоцитов	1	1,5
P-селектин	0,3	1
Антитромбин III	0,1	1
Малоновый диальдегид	0,3	1
Определение эндогенных антиоксидантов	0,3	1
Железо	0,1	1
Ферретин	0,1	1
Антитела к кардиолипину	0,1	1
Антитела к B2-гликопротеину	0,1	1
Волчаночный антикоагулянт	0,1	1

1.2. Лечение из расчета 17 дней

Фармако-терапевтическая группа	Международное непатентованное название	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза	Курсовая доза
Антиагреганты				
	Ацетилсалициловая кислота (тромбо Асс 100)	0,5	100 мг	1000 мг
	Дипиридамол (курантил) 75	0,2	225 мг	2250 мг
	Ацетилсалициловая кислота + дипиридамол (агренокс)	0,1	25/200	500/4000 мг
	Клопидогрель (плавикс) 75	0,1	75 мг	750 мг
Антикоагулянты				
	Сулодексид (весел ДУЭ Ф)	0,1	500 ЛЕ	5000 ЛЕ
	Варфарин	0,1	2,5 мг	25 мг
	Ксарелто	0,3	20 мг	200 мг
Гипотензивные средства				
	Эналаприл (энап)	0,3	10 мг	100 мг
	Периндоприл (престариум)	0,3	5 мг	50 мг
	Амлодипин	0,5	5 мг	50 мг
	Метопролол (эгилок)	0,1	50 мг	500 мг
	Индапамид (арифон)	0,5	2,5мг	250 мг
	Валсартан (диован)	0,2	160 мг	1600 мг
	Лозартан (лориста)	0,2	50 мг	500 мг
Гиполипидемические				
	Аторвастатин	0,4	20мг	200мг
	Симвастатин	0,1	20мг	200мг
Антиоксиданты, антигипоксанты				
	Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол)	0,1	200мг	2000мг
	Янтарная кислота + цитофлавин	0,7	10,0мл	70,0мл
Антидепрессанты				
	Сертралин (стимулотон)	0,1	50 мг	500 мг
	Циталопрам (ципрамил)	0,05	20 мг	200 мг
	Велафаксин (велаксин)	0,05	75 мг	7500 мг
	Тразадон (тритико)	0,1	150 мг	1500 мг
	Агомелатин (вальдоксан)	0,1	25 мг	250 мг
Нейрометаболические препараты				
	Цитиколин (цераксон)	0,3	1000 мг	10000 мг
	Холинальфоцерат (глиатилин)	0,3	1000 мг	10000 мг
	Галантамин (реминил)	0,1	8 мг	800 мг
	Донепезил (алзепил)	0,1	10 мг	100 мг
	Мемантин	0,1	10 мг	100 мг
	Фенибут	0,2	750 мг	7500 мг
	Депротейнизированный дериват (актовегин)	0,2	320 мг	3200 мг
	Церебролизин	0,2	5 мл	50 мл
Снотворные				
	Мелатонин (мелаксен, циркадин)	0,1	2–3 мг	30 мг
	Зопиклон (Сомнол)	0,1	7,5 мг	75 мг
Гистаминергические				
	Бетагстин (бетасерк)	0,4	48мг	480 мг
Анксиолитики				

	Гидроксизин (атаракс)	0,3	50 мг	500 мг
	Афобазол	0,3	30 мг	300 мг
Противосудорожные				
	Прегабалин (лирика)	0,1	300 мг	3000 мг
	Карбамазепин (тегретол)	0,05	400 мг	40000 мг
	Левитирцетам (кеппра)	0,05	1000 мг	10000 мг
Растворы				
	Натрия хлорид 0,9%	1	250,0 мл	2500 мл
	Декстроза 5%	0,5	250,0 мл	2500 мл
	Магния сульфат 25%	0,5	10,0 мл	100 мл
	Калия хлорид 4%	0,5	10,0 мл	100 мл
Нейролептики				
	Тиоридазин (сонапакс)	0,1	25 мг	250 мг
	Кветиапин (сероквель)	0,1	25 мг	250 мг
	Сульпирид (эглонил)	0,1	200 мг	2000 мг
Вазоактивные				
	Диосмин + гесперидин (детралекс)	0,7	300 мг	6000 мг
	Бенциклана фумарат (Галидор)	0,1	4,0 мл (100 мг)	40,0 мл 1000 мг
	Пентоксифиллин (Трентал)	0,1	5,0мл (100 мг)	50,0 мл (1000 мг)
Физиотерапевтическое лечение		0,1		7
Психокоррекция		0,1		7
Занятия ЛФК		0,2		7
Занятия с логопедом		0,05		20
Постановка трахеостомы		0,05		1
Санационная бронхоскопия		0,05		5
Постановка гастростомы		0,05		1
ГБО		0,1		5

Примечание. Жирным шрифтом выделены добавления в стандарт оказания медицинской помощи больным с ДЭ в условиях стационара по Территориальной программе обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга № 261230.

Литература

Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Фролова М.Ю. и др. Оценка состояния окислительного стресса в диагностике хронической недостаточности мозгового кровообращения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Клинико-лабораторный консилиум. – 2004. – № 5. – с. 27–32.

Диагностика и принципы патогенетической терапии дисциркуляторной энцефалопатии / Учебное пособие под ред. академика РАМН А.А. Скоромца и чл.-кор. РАМН А.М. Никифорова, – СПб.: Элбси-СПб, 2005. – 104 с.

Дисциркуляторная энцефалопатия: Метод. реком. / Под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Н.Н. Яхно. – М.: РКИ Соверо пресс, 2005. – 32 с.

Дисциркуляторная энцефалопатия: клиника, диагностика, военно-врачебная экспертиза / Учеб.-метод. пособие. – М.: МО Российской Федерации, 2010. – 26 с.

Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Кожевникова В.В., Захарова Н.И. Диагностика и лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Алексанин С.С. (ред.) // Современные медицинские технологии в диагностике и лечении соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: теория и практика. Цикл лекций. ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России. – СПб: Политехника-сервис, 2009. – 210 с.

Тихомирова О.В., Котлярова Е.В., Никифорова И.Д. и др. Диагностическая значимость перфузионной компьютерной томографии в оценке хронической ишемии головного мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2010. – № 3. – с. 5–10.

Хирманов В.Н., Тихомирова О.В. Метаболические и гемодинамические механизмы развития заболеваний сердца и мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / под. ред. С.С. Алексанина. – СПб.: «Политехника-сервис», 2010. – 344 с.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК НАУЧНЫХ СТАТЕЙ
ПО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИМ
ПРОБЛЕМАМ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ
ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ
ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ (2005–2015 ГГ.)**

Представлены записи 501 научной статьи, проиндексированной в Российском индексе научного цитирования. Расположение публикаций в алфавитном порядке авторов. Указаны статьи, изданные, за очень незначительным исключением, на русском языке, авторские коллективы представлены полностью. На сайте Научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru/>) полный текст имеют 75 % статей, доступны пользователю библиотеки бесплатно 53 % статей.

Абдуллин А.Г., Абдуллина Д.Г. ЦЕНТР СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ КАК ОСНОВА СИСТЕМЫ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ, УЧАСТВОВАВШИХ В ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧАЭС // Вестн. психотерапии. 2009. № 31. С. 51–57.

Абилев С.К., Сальникова Л.Е., Рубанович А.В. ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ γ -ИЗЛУЧЕНИЯ IN VIVO И IN VITRO // Гигиена и санитария. 2011. № 5. С. 14–18.

Абраменко И.В., Белоус Н.И., Крячок И.А., Мартина З.В., Гудзенко Н.А., Федоренко З.П., Куценко Л.Б., Дягиль И.С., Чумак А.А., Базыка Д.А., Бебешко В.Г. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ // Терапевт. арх. 2011. Т. 83, № 10. С. 18–22.

Абросимов А.Ю., Кожушина С.М. МОРФОЛОГИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС: ЦИТО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2011. № 1 (5). С. 63–69.

Абросимов А.Ю., Лушников Е.Ф., Степаненко В.Ф., Шинкаркина А.П., Яськова Е.К. ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ И МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009. Т. 54, № 6. С. 49–56.

Авдеенок Л.Н., Рудницкий В.А. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПСИХОКОРРЕКЦИИ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2010. № 1. С. 60–63.

Агаджанян А.В., Сусков И.И. ГЕНОМНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС (ИССЛЕДОВАНИЯ IN VIVO И IN VITRO) // Генетика. 2010. Т. 46, № 6. С. 834–843.

Аклеев А.В., Шалагинов С.А. ОПЫТ ЭКСПЕРТИЗЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011. Т. 56, № 1. С. 11–17.

Александровский Ю.А. ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПОСТРАДАВШИХ ВО ВРЕМЯ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ (ЧАЭС) В 1986 Г. // Рос. психиатрич. журн. 2011. № 2. С. 76.

Александрин С.С. СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОНГИТУДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2008. № 4. С. 3–6.

Александрин С.С., Инжеваткин Д.И., Бацков С.С. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА НАРУШЕНИЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС, БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2009. № 2. С. 5–13.

Александрин С.С., Рыбников В.Ю., Тарита В.А. ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР ЭКСТРЕННОЙ И РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. А.М. НИКИФОРОВА МЧС РОССИИ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2008. № 3. С. 3–10.

Александрин С.С., Шантырь И.И. СИСТЕМА ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ МЧС РОССИИ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2007. № 2. С. 3–12.

Алиева З.Д., Одинаев Ш.Ф., Одинаев Ф.И., Мехмонов П.Х. БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СОСТОЯНИЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ // Вестн. последиплом. образования в сфере здравоохранения. 2012. № 2. С. 8–11.

Алхутова Н.А., Дрыгина Л.Б., Калинина Н.М., Зыбина Н.Н., Давыдова Н.И. АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ПРИЧИН УСКОРЕНИЯ ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2007. Т. 52, № 5. С. 26–35.

Аль Хашиш А. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ // Укр. неврологич. журн. 2010. № 4 (17). С. 060–066.

Амелина О.В., Соколова Л.А., Дубовой И.И. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ // Профилактич. и клинич. медицина. 2008. № 4. С. 114–118.

Антипова С.И., Шебеко Н.Г. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ РАЙОНОВ БЕЛАРУСИ, НАИБОЛЕЕ ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2009. № 1. С. 19–24.

Антонишкис Ю.А. СЕГМЕНТАЦИИ ЯДЕР НЕЙТРОФИЛОВ КАК КОМПЕНСАТОРНАЯ РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ // Медиц. радиология и радиац. безопасность. 2006. Т. 51, № 6. С. 5–10.

Апсаликов К.Н., Литихина А.В., Мансарина А.Е., Сандыбаев М.Н., Калишев М.Г., Жакупова Ш.Б. АНАЛИЗ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ, НА ОСНОВЕ ДАННЫХ СИСТЕМЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО УЧЁТА // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2015. Т. 24, № 2. С. 85–92.

Артамонава Н.О., Горбань А.С., Кулініч Г.В., Павліченко Ю.В., Закрутько Л. І., Новгородська Л.М., Білан Л.Г. НАУКОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСОБІВ НАУКОВОЇ КОМУНІКАЦІЇ З ПРОБЛЕМ МЕДИЧНИХ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБІЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ // Український радіологічний журн. 2014. Т. 22, № 3. С. 48–52.

Бабюк И.А., Гашкова Л.А., Титиевский С.В., Черепков В.Н., Найдено С.И., Рымарь И.Б., Ликванджи Н.Е. КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Вестн. неотложной и восстановит. медицины. 2007. Т. 8, № 1. С. 126–129.

Базика Д.А., Логановский К.М., Кубашко А.В., Ильенко И.М., Чумак С.А., Беляев О.А. СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ АВАРИИ // Укр. неврологич. журн. 2015. № 1 (34). С. 66–72.

Бакиров Р.С., Каратай Р.С. ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ЛИЦ, ПОСТРАДАВШИХ НА ЧАЭС // Вестн. НЦБЖД. 2011. № 4. С. 84–87.

Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ, ПОДВЕРГШЕГОСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС. ИТОГИ 29-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТСКОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ПРОТИВОРАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60, № 4. С. 6–10.

Балева Л.С., Сипягина А.Е., Смирнова С.Г., Селиванова Е.И., Кузьмина Т.Б., Орлова Н.В., Ткаченко Н.П., Буянкин В.М. // ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЧАСТОТЫ МУТАНТНЫХ КЛЕТОК ПО ЛОКУСАМ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА У ДЕТЕЙ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2010. Т. 55, № 4. С. 102–109.

Балева Л.С., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Данилычева Л.И. РАДИОИНДУЦИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС ВО ВНУТРИУТРОБНОМ, ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58, № 5. С. 82–86.

Балева Л.С., Яковлева И.Н., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Данилычева Л.И., Землянская З.К., Головина Г.Е. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, И ДЕТЕЙ-ПОТОМКОВ ОБЛУЧЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ // Вопр. практич. педиатрии. 2012. Т. 7, № 4. С. 13–16.

Балева Л.С., Яковлева И.Н., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Карпеева Е.Е., Буянкин В.М., Сускова В.С. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ КОГОРТ НАБЛЮДЕНИЯ, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИОННОГО ФАКТОРА НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, № 1. С. 7–19.

Балонов М.И. МЕДИЦИНСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ В ДОКЛАДЕ НКДАР ООН (2008): УРОКИ ДЛЯ РЕАГИРОВАНИЯ НА ЯДЕРНЫЕ АВАРИИ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011. Т. 56, № 6. С. 15–23.

Балонов М.И. МЕЖДУНАРОДНАЯ ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ: ЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ФОРУМ ООН (2003–2005) И НКДАР ООН (2005–2008) // Радиационная гигиена. 2011. Т. 4, № 2. С. 31–39.

Балонов М.И., Брук Г.Я., Звонова И.А., Шутков В.Н., Братилова А.А. МЕТОДОЛОГИЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ ВСЛЕДСТВИЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ // Радиационная гигиена. 2008. Т. 1, № 3. С. 12–19.

Бандажеский Ю.И., Дубовая Н.Ф., Швартау В.В., Козырин И.П. ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЗЕРНА ОВСА ИЗ РАЙОНА, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ // Педиатрия. Вост. Европа. 2014. № 3 (7). С. 40–45.

Барбанова А.В., Зиновьева Н.В., Краснюк В.И., Соловьев В.Ю. ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ДЛЯ ПРОГНОЗА ИСХОДА СОЧЕТАННЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ. СООБЩЕНИЕ 1 // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2010. Т. 55, № 4. С. 37–40.

Баранова О.В. МАТЕРИАЛЫ ИЗУЧЕНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ // Радиационная гигиена. 2012. Т. 5, № 3. С. 23–27.

Барковская О.П. ФОРМИРОВАНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ РАДИАЦИОННЫХ ИНЦИДЕНТОВ НА ЮЖНОМ УРАЛЕ И У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННЫЕ ПЕРИОДЫ // Академич. журн. Зап. Сибири. 2014. Т. 10, № 2. С. 90–91.

Бартенева С.С., Петров В.М. ПОКАЗАТЕЛЬ СКОРОСТИ ЭЛИМИНАЦИИ АБЕРРАНТНЫХ ЛИМФОЦИТОВ У РАЗЛИЧНЫХ БИООБЪЕКТОВ // Авиакосмич. и экологич. медицина. 2012. Т. 46, № 1. С. 30–35.

Бахтинов А.П. ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИИ СРЕДЫ НА ФИЗИЧЕСКОЕ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И РОЛЬ КАУДАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕКРЕЦИИ В ИХ ПАТОГЕНЕЗЕ // Вестн. Брянского гос. ун-та. 2011. № 4. С. 97–99.

Бацков С.С., Андреев А.А. ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ – УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 4. С. 24–29.

Бацков С.С., Андреев А.А., Давыдова Н.И., Бычкова Н.В. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОИММУННОГО ПАНКРЕАТИТА У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2010. № 3. С. 10–15.

- Бездетко П.А., Горбачева Е.В.* СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. ХАРЬКОВЕ И ОБЛАСТИ // Офтальмологич. журн. 2008. № 4. С. 35–36 ; № 5. С. 8–12.
- Белоус Н.М., Шаповалов В.Ф., Смольский Е.В.* ЭФФЕКТИВНОСТЬ АГРОТЕХНИЧЕСКИХ ПРИЕМОМ ПО ПОЛУЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОЙ ПРОДУКЦИИ НА ПОЙМЕННЫХ КОРМОВЫХ УГОДЬЯХ // Агро XXI. 2013. № 1/3. С. 41–43.
- Белоус Н.М., Шаповалов В.Ф., Смольский Е.В., Чесалин С.В.* РАДИАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ УДОБРЕНИЙ НА ЕСТЕСТВЕННЫХ КОРМОВЫХ УГОДЬЯХ // Пробл. агрохимии и экологии. 2013. № 1. С. 9–15.
- Бирюков А.П., Болохоненкова М.А.* ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗОВЫХ ГРУППАХ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2008. Т. 17, № 2. С. 39–49.
- Бирюков А.П., Болохоненкова М.Л., Кочергина Е.В., Круглова З.Г., Зеленская Н.С., Соловьева О.А.* РЕГИСТРАЦИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗОВЫХ ГРУППАХ // Альманах клинич. медицины. 2006. № 10. С. 9–15.
- Бирюков А.П., Габидулина М.Х., Круглова З.Г., Кочергина Е.В., Иванова И.Н.* МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕМЕЙ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧАЭС // Альманах клинич. медицины. 2006. № 10. С. 15–17.
- Бирюков А.П., Дрынова Н.Н., Румянцев П.О.* МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ АДРЕСНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ПРОГРАММЫ РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ОБЛУЧЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2008. Т. 17, № 3. С. 29–37.
- Бирюков А.П., Иванов В.К., Кочергина Е.В., Круглова З.Г., Зеленская П.С., Габидулина Г.Х.* КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2008. Т. 53, № 3. С. 34–41.
- Бирюков А.П., Круглова З.Г., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С.* ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СМЕРТНОСТИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Альманах клинич. медицины. 2006. № 10. С. 23–29.
- Бирюков А.П., Туков А.Р., Клеева Н.А., Капитонова Н.В.* СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТРАВМ И ОТРАВЛЕНИЙ И СМЕРТНОСТИ ОТ НИХ У РАБОЧИХ И СЛУЖАЩИХ-МУЖЧИН, РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ – УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Саратов. науч.-мед. журн. 2013. Т. 9, № 4. С. 850–853.
- Богова В.С., Махонько М.Н., Шелехова Т.В., Шкробова Н.В., Зайцева М.Р.* ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Бюл. мед. интернет-конференций. 2012. Т. 2, № 11. С. 956.
- Бондаренко О.А., Мовчан Я.И., Тарасова О.Г., Балашов Л.С., Драпалюк А.Н., Парчук Г.В., Василюк А.В., Гулевец Д.В., Болот К.А.* ЧЕРНОБЫЛЬСКАЯ КАТАСТРОФА: 29 ЛЕТ СПУСТЯ // Астрахан. вестн. экологич. образования. 2015. № 2 (32). С. 90–104.
- Борисевич Н.Я., Горанская Е.И.* ИНФОРМАЦИОННО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ТЕРРИТОРИЙ // Социологич. альманах. 2015. № 6. С. 172–181.
- Борисова Л.И., Зайков С.В.* АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В ЗОНАХ РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД ЗА 1986–2000 ГОДЫ // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. 2012. № 3 (10). С. 042–046.
- Бортновский В.Н., Чунихин Л.А., Власова Н.Г.* ОЦЕНКА НАКОПЛЕННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ ГОНАД ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Пробл. здоровья и экологии. 2013. № 3 (37). С. 128–132.
- Бранован И.* РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В США, ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2011. № 1 (5). С. 70–74.
- Брук Г.Я., Базюкин А.Б., Братилова А.А., Власов А.Ю., Гончарова Ю.Н., Громов А.В., Жеско Т.В., Кадука М.В., Кравцова О.С., Романович И.К., Сапрыкин К.А., Степанов В.С., Титов Н.В., Травникова И.Г., Тутельян О.Е., Яковлев В.А.* СРЕДНИЕ ГОДОВЫЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ В 2014 ГОДУ ЖИТЕЛЕЙ НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ОТНЕСЕННЫХ К ЗОНАМ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС (ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ЗОНИРОВАНИЯ НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТОВ) // Радиационная гигиена. 2015. Т. 8. № 2. С. 32–128.
- Буйков В.А.* ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ РАДИАЦИОННЫХ ИНЦИДЕНТОВ НА ЮЖНОМ УРАЛЕ И У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННЫЕ ПЕРИОДЫ // Академич. журн. Зап. Сибири. 2014. Т. 10, № 3 (52). С. 53–54.
- Буйков В.А., Колмогорова В.В.* ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ РАДИАЦИОННЫХ ИНЦИДЕНТОВ НА ЮЖНОМ УРАЛЕ И ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Современ. высш. школа: инновац. аспект. 2009. № 1. С. 103–106.
- Бунтова Е.Г., Руденская Г.А.* ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ БИОЦЕНОЗОВ ЗОНЫ ОТЧУЖДЕНИЯ ЧАЭС ЧЕРЕЗ 20 ЛЕТ ПОСЛЕ АВАРИИ // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49, № 2. С. 228–233.
- Бучко Л.А., Кайсинова А.С.* ЭЛЕКТРОФОРЕЗ КОМПЛАМИНА В САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ БЕСКАМЕННЫХ ХОЛЕЦИСТИТОВ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2009. № 3. С. 24–26.
- Варфоломеева К.В.* ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ЛЕСНОЙ ЭКОСИСТЕМЫ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная гигиена. 2008. Т. 1, № 3. С. 49–54.
- Васильев Л.Я., Амиразян С.А., Кулинич Г.В., Филиппова С.М.* АВАРИЯ НА ЧАЭС: РИСКИ МНИМЫЕ И ИСТИННЫЕ // Український радіологічний журн. 2011. Т. 19, № 3. С. 371–375.

- Васильев Н.Н., Румянцев О.В.* АВТОМОБИЛЬНЫЕ СРЕДСТВА РАДИАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В РАБОТАХ ПО ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Ядерные измерительно-информац. технологии. 2011. № 2. С. 34–41.
- Вишневская В.П.* ИЗ ОПЫТА ИЗУЧЕНИЯ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Воен. медицина. 2006. № 1 (1). С. 86–88.
- Вишневская В.П.* ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Радиационная гигиена. 2009. Т. 2, № 3. С. 45–49.
- Владимиров В.Г., Найда В.Г., Чурилов Л.П.* ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ФАКТОР ЧЕРНОБЫЛЯ // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11: Медицина. 2011. № 2. С. 206–214.
- Власов О.К., Годько А.М., Шукина Н.В., Коробова Е.М.* РЕКОНСТРУКЦИЯ ДИНАМИКИ ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА ЗАГРЯЗНЕННОЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС ТЕРРИТОРИИ, ПО ОФИЦИАЛЬНЫМ ДАННЫМ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2007. Т. 16, № 2/4. С. 92–108.
- Власов О.К.* РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТРАНСПОРТА РАДИОНУКЛИДОВ ЙОДА И ЦЕЗИЯ ПО ПИЩЕВЫМ ЦЕПОЧКАМ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ С ВЫБРОСОМ В АТМОСФЕРУ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ. ЧАСТЬ 2. ОПИСАНИЕ, ПОСТАНОВКА И СВОЙСТВА БЛОКОВ МЕТАБОЛИЗМА РАДИОНУКЛИДОВ ^{131}I И ^{137}CS В ОРГАНАХ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2013. Т. 22, № 3. С. 21–39.
- Власов О.К.* РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТРАНСПОРТА РАДИОНУКЛИДОВ ЙОДА И ЦЕЗИЯ ПО ПИЩЕВЫМ ЦЕПОЧКАМ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ С ВЫБРОСОМ В АТМОСФЕРУ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2014. ЧАСТЬ 4. ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС. Т. 23, № 2. С. 7–27.
- Власов О.К., Шукина Н.В.* РЕКОНСТРУКЦИЯ И ВЕРИФИКАЦИЯ УДЕЛЬНЫХ ОБЪЕМНЫХ АКТИВНОСТЕЙ ^{131}I И ^{137}CS В АТМОСФЕРЕ И ОСАДКОВ В НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТАХ ЗА ПЕРИОД ВЫПАДЕНИЙ ПРОДУКТОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2015. Т. 24, № 3. С. 16–37.
- Власов О.К., Шукина Н.В.* МОДИФИКАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ МЕТОДИК РЕКОНСТРУКЦИИ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВСЕГО ТЕЛА ЖИТЕЛЕЙ НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИОАКТИВНОМУ ЗАГРЯЗНЕНИЮ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС В 1986 Г. // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2009. ЧАСТЬ 1. Т. 18, № 4. С. 23–39; 2010. ЧАСТЬ 2. ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ДИНАМИКУ АКТИВНОСТЕЙ ^{137}CS В МОЛОКЕ И ОРГАНИЗМЕ ЖИТЕЛЕЙ ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ ОСЕНЬЮ–ЗИМОЙ 1986 Г. ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС. Т. 19, № 1. С. 11–19; 2010. ЧАСТЬ 3. РЕКОНСТРУКЦИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ И СТАНДАРТНЫХ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВСЕГО ТЕЛА НАСЕЛЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИХ РАДИОМЕТРИИ В 1986 Г. Т. 19, № 2. С. 21–35; 2010. ЧАСТЬ 4. МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД СТАНДАРТИЗАЦИИ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВСЕГО ТЕЛА ЖИТЕЛЕЙ НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИОАКТИВНОМУ ЗАГРЯЗНЕНИЮ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС ЗА ПЕРВЫЙ ГОД ПОСЛЕ АВАРИИ. Т. 19, № 3. С. 71–93.
- Власова Н.Г.* МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К РЕКОНСТРУКЦИИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2013. Т. 58, № 3. С. 24–33.
- Власова Н.Г.* О СТРУКТУРЕ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ТРЕХ НАИБОЛЕЕ ЗАГРЯЗНЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС ОБЛАСТЕЙ БЕЛАРУСИ ОТ ОСНОВНЫХ ИСТОЧНИКОВ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ // Пробл. здоровья и экологии. 2011. № 4 (30). С. 128–132.
- Власова Н.Г., Дроздов Д.Н., Чунихин Л.А.* СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СИЧ-ИЗМЕРЕНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиэкология. 2009. Т. 49, № 4. С. 397–406.
- Волкова Е.Н., Беляев В.В., Зарубин О.Л., Гудков Д.И.* ПАРАМЕТРЫ СНИЖЕНИЯ УДЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ^{137}CS В ГИДРОБИОНТАХ, ОБИТАЮЩИХ В ВОДОЕМАХ РАЗНОГО ТИПА // Радиационная биология. Радиэкология. 2009. Т. 49, № 2. С. 207–211.
- Воробцова И.Е., Михельсон В.М.* ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРОГЕРИЙНЫХ БОЛЬНЫХ ПО УРОВНЮ ТРАНСЛОКАЦИЙ // Мед. акад. журн. 2006. Т. 6, № 1. С. 128–131.
- Воробцова И.Е., Семенов А.В.* КОМПЛЕКСНАЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИЦ, ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Радиационная биология. Радиэкология. 2006. Т. 46, № 2. С. 140–151.
- Воробьев А.П., Радчук В.Я., Фролов А.В., Лопатина А.Л., Поляков С.М., Мельникова О.П., Станкевич В.И.* РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ДИСТАНЦИОННОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2011. № 1 (5). С. 129–134.
- Воронов Г.Г.* АНАЛИЗ ЛИПИДМОДИФИЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННОГО ФОСФАТИДИЛХОЛИНА ПРИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ IV ТИПА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Рецепт. 2006. № 4 (48). С. 83–90.
- Воронов Г.Г.* ГИПОАЛЬФАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС КАК ОБЪЕКТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СРЕДСТВАМИ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ // Рецепт. 2006. № 6 (50). С. 109–117.
- Воронов Г.Г., Белоусов Ю.Б., Чиркин А.А., Коневалова Н.Ю.* ВЫЯВЛЕНИЕ И ОЦЕНКА ЛИПИДМОДИФИЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННОГО ФОСФАТИДИЛХОЛИНА У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Рецепт. 2006. № 2 (46). С. 49–57.
- Гаврилин Ю.И.* МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ЖИТЕЛЕЙ ЗАГРЯЗНЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС ТЕРРИТОРИЙ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2009. № 1. С. 25–34.

- Гаврилин Ю.И.* РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ИНТЕГРАЛЬНЫХ ВЫПАДЕНИЙ ¹³¹I С УЧЕТОМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ МЕСТНОСТИ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2013. Т. 58, № 5. С. 11–25.
- Галстян И.А., Гуськова А.К., Надеждина Н.М.* ПОСЛЕДСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ АВАРИИ НА ЧАЭС: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2007. Т. 52, № 4. С. 5–13.
- Герасимов Г.А.* DE GUSTIBUS: ЖЕЛЕЗА НЕ ИЗ ЖЕЛЕЗА // Клинич. и эксперим. тиреоидология. 2011. Т. 7, № 4. С. 4–7.
- Герасимов Г.А., Фигге Д.* ЧЕРНОБЫЛЬ: ДВАДЦАТЬ ЛЕТ СПУСТЯ // Клинич. и эксперим. тиреоидология. 2006. Т. 2, № 2. С. 5–14.
- Герасимова И.* ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ С СЕМЬЯМИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧАЭС // Врач. 2006. № 1. С. 30–31.
- Глазко В.И., Глазко Т.Т.* ЭФФЕКТ ЧЕРНОБЫЛЯ – ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ // Докл. Рос. акад. сел.-хоз. наук. 2005. № 5. С. 39–43.
- Глазко В.И., Глазко Т.Т.* ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕРНОБЫЛЯ. НОВЫЙ ФАКТОР ЭВОЛЮЦИИ (ПОСВЯЩАЕТСЯ 20-Й ГОДОВЩИНЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС) // Сельскохозяйственная биология. 2006. № 4. С. 20–33.
- Глазкова А.Э.* УЗИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТЕСТИКУЛОВ У МАЛЬЧИКОВ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ // Рецепт. 2006. № 2 (46). С. 125–128.
- Голивец Т.П., Паршков Е.М., Коваленко Б.С.* ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД С 1981 ПО 2005 Г. // Паллиативная медицина и реабилитация. 2009. № 3. С. 16–18.
- Голуб Е.В.* ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49, № 5. С. 563–567.
- Голубев А.П., Сикорский В.Г., Калинин В.Н., Афонин В.Ю., Чекин Г.С.* ДИНАМИКА РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ЭКОСИСТЕМ РАЗНОТИПНЫХ ВОДОЕМОВ БЕЛОРУССКОГО СЕКТОРА ЗОНЫ ОТЧУЖДЕНИЯ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47, № 3. С. 322–332.
- Голубенко О.И.* ЧЕРНОБЫЛЬСКАЯ КАТАСТРОФА КАК ФАКТОР ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ЦЕННОСТНЫХ ОРИЕНТАЦИЙ ЛИКВИДАТОРОВ // Педагогический процесс: теория и практика. 2015. № 3/4 (48/49). С. 101–104.
- Горбанёв С.А., Ерёмкина Л.А., Курганов Н.Н.* ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ УПРАВЛЕНИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА ПО ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ И ПРАВИТЕЛЬСТВА ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ // Радиационная гигиена. 2008. Т. 1, № 1. С. 41–46.
- Горбачева Е.В.* РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ СРЕДИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, ПРОЖИВАЮЩИХ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ // Междунар. эндокринологич. журн. 2011. № 1 (33). С. 15–19.
- Горбачева Е.В., Орлова Л.К., Катержнова И.В., Калюжска А.А.* ЛЕЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА // Междунар. эндокринологич. журн. 2011. № 2 (34). С. 15–19.
- Горбачевский В.С., Кульга В.Н.* ОБ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ // Медицина экстремальных ситуаций. 2014. № 4 (50). С. 27–30.
- Городецкая С.Л.* ГРАЖДАНСКИЙ ДИАЛОГ КАК ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ, ПОТЕРПЕВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Гуманит. науч. исслед. 2014. № 9 (37). С. 97–101.
- Горский А.И., Кащеев В.В., Туманов К.А.* ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД ИНДУКЦИИ РАДИОГЕННЫХ СОЛИДНЫХ РАКОВ В КОГОРТЕ ЛИКВИДАТОРОВ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2008. Т. 17, № 2. С. 30–38.
- Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Иванов В.К.* РАДИАЦИОННЫЕ РИСКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2014. Т. 23, № 3. С. 14–25.
- Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Иванов В.К.* АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС ПО ДАННЫМ НАЦИОНАЛЬНОГО РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РЕГИСТРА (НРЭР) ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ 1992–2010 ГОДЫ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2013. Т. 22, № 2. С. 35–51.
- Григорьева Л.И.* СРЕДНИЕ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ ЖИТЕЛЕЙ ЮГА УКРАИНЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ АВАРИЕЙ НА ЧАЭС // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2011. Т. 20, № 3. С. 69–82.
- Громов А.В., Брук Г.Я., Кучумов В.В., Романович И.К.* ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ТЕКУЩИХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС ТЕРРИТОРИЯХ // Радиационная гигиена. 2011. Т. 4, № 1. С. 38–44.
- Гуськова А.К.* МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС. ОСНОВНЫЕ ИТОГИ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2010. Т. 55, № 3. С. 17–28.
- Гуськова А.К.* ФОРМИРОВАНИЕ БАЗ ДАННЫХ И РЕГИСТРОВ КАК ОСНОВЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ СТРАНЫ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2013. Т. 58, № 2. С. 22–29.
- Гуськова А.К., Краснюк В.И.* ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ АВАРИИ ЧАЭС: ОСНОВНЫЕ ИТОГИ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ // Радиационная гигиена. 2011. Т. 4, № 4. С. 5–15.
- Гуськова А.К., Краснюк В.И.* ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЛИЦ, УЧАСТВОВАВШИХ В ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: ОСНОВНЫЕ ИТОГИ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ // Медицина труда и пром. экология. 2012. № 10. С. 11–20.
- Дайнеко Н.М., Тимофеев С.Ф.* ОЦЕНКА СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ И СЕЯНЫХ ЛУГОВ ЧЕЧЕРСКОГО РАЙОНА ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ПОСЛЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС // Кормопроизводство. 2014. № 8. С. 14–17.
- Дерябина О.М.* ЧЕРНОБЫЛЬ: НЕВЫУЧЕННЫЕ УРОКИ // Экология и жизнь. 2006. № 4. С. 36–39.

Джагинян В.Н. НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПОТОМКОВ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. 2013. Т. 24, № 25 (168). С. 14–19.

Дмитриев А.П., Гродзинский Д.М., Гуца Н.И., Крыжановская М.С. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА УСТОЙЧИВОСТЬ РАСТЕНИЙ К БИОТИЧЕСКОМУ СТРЕССУ В 30-КИЛОМЕТРОВОЙ ЗОНЕ ОТЧУЖДЕНИЯ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Физиология растений. 2011. Т. 58, № 6. С. 922–929.

Дмитрук С.Н. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО И ЛИПОПРОТЕИНОВОГО ОБМЕНА У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ // Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології. 2009. № 5 (92). С. 202–209.

Дрыгина Л.Б., Зыбина Н.Н. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 65–73.

Дутов А.И., Булыгин С.Ю. ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОМУ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЗАГРЯЗНЕННЫХ ЗЕМЕЛЬ В ПОЗДНИЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ РАДИАЦИОННОЙ СИТУАЦИИ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Инновации в АПК: пробл. и перспективы. 2014. № 4. С. 66–74.

Евдокимов В.В., Ерасова В.И., Орлова Е.В., Демин А.И., Коденцова В.М. МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Альманах клинич. медицины. 2006. № 10. С. 39–45.

Евдокимов В.И. АНАЛИЗ АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ ПО ПРОБЛЕМАМ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС (1990–2010 ГГ.) // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 109–115.

Елдышев Ю., Яковлев А. ЗОНУ ОТЧУЖДЕНИЯ ВОЗЬМУТ В «ОБОРОТ»? РЕЧЬ ИДЕТ О ПРОЕКТЕ ХОЗЯЙСТВЕННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗЕМЕЛЬ ВОКРУГ ЧАЭС // Экология и жизнь. 2011. № 4. С. 56–60.

Ермалицкий А.П., Лягинская А.М., Осипов В.А., Купцов В.В. К ПРОБЛЕМЕ ДОПУСТИМЫХ УРОВНЕЙ АВАРИЙНОГО И ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛИЦ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА // Гигиена и санитария. 2013. № 3. С. 46–50.

Ерхов А.А. ЗАГРЯЗНЕНИЕ РАДИОНУКЛИДАМИ Г. НОВОЗЫБКОВА В ЗАДАЧАХ И ИССЛЕДОВАНИЯХ РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ // Учен. заметки ТОГУ. 2015. Т. 6, № 3. С. 121–128.

Жаворонкова Л.А., Белостоцкий А.П., Куликов М.А., Купцова С.В., Холодова Н.Б., Окнина Л.Б. ОСОБЕННОСТИ СЛУХОВЫХ КОГНИТИВНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ. СООБЩЕНИЕ I. АНАЛИЗ РАННЕГО Р 300 КОМПОНЕНТА // Физиология человека. 2010. Т. 36, № 4. С. 22–33.

Жаворонкова Л.Л., Лаврова Т.П., Белостоцкий Л.В., Холодова Н.Б., Скорятин И.Г., Воронов В.П. ПОСТРАДИАЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕГИОНАРНО-ЧАСТОТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КОГЕРЕНТНОСТИ ЭЭГ ПРИ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС) // Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. 2006. Т. 56, № 2. С. 193–201.

Жакин А.И. АНАЛИЗ ПОСЛЕАВАРИЙНЫХ ПРОЦЕССОВ ЧАЭС // Вестн. Тамбов. ун-та. Сер.: Естествен. и технич. науки. 2015. Т. 20, № 1. С. 223–231.

Жариков А.А., Паршин В.С. РАННЯЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2009. Т. 18, № 2. С. 73–80.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ РНКРЗ ПО ДОКЛАДУ «ОЦЕНКА РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС ПО ДАННЫМ НАЦИОНАЛЬНОГО РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РЕГИСТРА» // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2010. Т. 19, № 4. С. 7.

Замулаева И.А., Орлова Н.В., Смирнова С.Г., Селиванова Е.И., Ткаченко Н.П., Саенко А.С. ЗАКОНОМЕРНОСТИ СОМАТИЧЕСКОГО МУТАГЕНЕЗА У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ // Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра. 2006. Т. 15, № 1/2. С. 68–76.

Захараш М.П., Яненко В.М., Кравченко А.Н., Иванова Н.В., Рыхтовский В.О., Лазебная Т.О., Яненко Н.В., Белявина Л.В., Стаховский О.А., Полусмак В.А., Шматко Л.Л. ИНФОРМАЦИОННОЕ И ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛИКВИДАТОРОВ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС // Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7, № 3. С. 455b–455.

Захарченко Г.Л., Полякова Е.В., Милованов С.Н., Ефимов Ю.М. РАДИАЦИОННАЯ ОБСТАНОВКА НА ТЕРРИТОРИИ ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ, ПОДВЕРГШЕЙСЯ РАДИОАКТИВНОМУ ЗАГРЯЗНЕНИЮ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Радиационная гигиена. 2011. Т. 4, № 2. С. 120–124.

Захарченко Г.Л., Полякова Е.В., Милованов С.Н., Ефимов Ю.М. СОСТОЯНИЕ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ НА ТЕРРИТОРИИ ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ, ПОДВЕРГШЕЙСЯ РАДИОАКТИВНОМУ ЗАГРЯЗНЕНИЮ ПРИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Санитарный врач. 2011. № 9. С. 44–56.

Захарченко Г.Л., Полякова Е.В., Милованов С.Н., Ефимов Ю.М. СОСТОЯНИЕ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ НА ТЕРРИТОРИИ ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ, ПОДВЕРГШЕЙСЯ РАДИОАКТИВНОМУ ЗАГРЯЗНЕНИЮ ПРИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Санитарный врач. 2012. № 4. С. 044–056.

Звонова И.А., Братчлова А.А., Почтенная Г.Т. РИСК РАДИОГЕННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖИТЕЛЕЙ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2005. Т. 50, № 5. С. 41–52.

Зиматкина О.С., Макарович А.В. ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАДИАЦИОННО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ РЕГИОНАХ // Пробл. здоровья и экологии. 2008. № 4 (18). С. 107–112.

Зиматкина О.С., Миронов А.И. ПСИХОЛОГО-ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАДИАЦИОННО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ // Психич. здоровье. 2008. Т. 6, № 9. С. 13–17.

- Зубарева А.В., Кравцов А.Г.* ПРОБЛЕМА РЕАБИЛИТАЦИИ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Чрезв. ситуации: образование и наука. 2012. Т. 2, № 7 (7). С. 86–89.
- Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю., Кожевникова В.В.* СЕРОТОНИН СЫВОРОТКИ КРОВИ И ТРОМБОЦИТОВ КАК МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Клинич. лаб. диагностика. 2011. № 10. С. 37.
- Иваненко Г.Ф., Бурлакова Е.Б.* ОТВЕТ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА НА ДЕЙСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПОПУЛЯЦИИ ЛЮДЕЙ ПОСЛЕ АВАРИИ ЧАЭС // Изв. Рос. акад. наук. Сер. биологическая. 2005. № 1. С. 9–17.
- Иванина Е.Ю.* КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Перинатология и педиатрия. 2012. № 1 (49). С. 57.
- Иванина Е.Ю., Нестеренко З.В.* СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ, И ПОТОМКОВ ОБЛУЧЕННЫХ // Вестн. Ивановской мед. акад. 2014. Т. 19, № 3. С. 38–42.
- Иванников В.А., Подосенова Е.А., Тюков А.А.* ТЯЖКОЕ НАСЛЕДИЕ // Экология и жизнь. 2006. № 4. С. 3–8.
- Иванов В.К., Цыб А.Ф., Горский А.И., Максюттов М.А., Чекин С.Ю., Петров А.В., Туманов К.А., Кащеев В.В.* ОНКОЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ОНКОСМЕРТНОСТЬ СРЕДИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС: ОЦЕНКА РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46, № 2. С. 159–166.
- Иванов В.К., Горский А.И., Кащеев В.В., Туманов К.А.* ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД ИНДУКЦИИ РАДИОГЕННЫХ СОЛИДНЫХ РАКОВ В КОГОРТЕ ЛИКВИДАТОРОВ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2010. Т. 55, № 1. С. 52–57.
- Иванов В.К., Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кащеев В.В.* РАДИАЦИОННЫЕ РИСКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ ЛИКВИДАТОРОВ РАДИОИЗОТОПАМИ ЙОДА // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2009. Т. 18, № 1. С. 62–76.
- Иванов В.К., Горский А.И., Чекин С.Ю., Кочергина Е.В., Карпенко С.В.* РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ЛИКВИДАТОРОВ ОТ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЕТОДАМИ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА И ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2014. Т. 23, № 4. С. 8–21.
- Иванов В.К., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Максюттов М.А., Туманов К.А., Шукина Н.В., Чекин С.Ю.* МЕТОДЫ АНАЛИЗА КАЧЕСТВА ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ПО ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМ БОЛЕЗНЯМ ДЛЯ КОГОРТЫ РОССИЙСКИХ ЛИКВИДАТОРОВ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2015. Т. 24, № 2. С. 77–84.
- Иванов В.К., Максюттов М.А., Чекин С.Ю., Петров А.В., Цыб А.Ф., Бирюков А.П., Круглова Г., Матяш В.А.* РИСК ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45, № 3. С. 261–270.
- Иванов В.К., Сушкевич А.Г., Адамчик А.С.* РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Кубанский науч. мед. вестн. 2006. № 1/2. С. 24–26.
- Иванов В.К., Туманов К.А., Кащеев В.В., Цыб А.Ф., Марченко Т.А., Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Петров А.В., Бирюков А.П.* СМЕРТНОСТЬ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: АНАЛИЗ ДОЗОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2006. Т. 15, № 1/2. С. 11–21.
- Иванов В.К., Хаит С.Е., Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Туманов К.А.* ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЛЕЙКОЗАМИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ С 1986 ПО 2007 Г. // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2010. Т. 19, № 2. С. 7–20.
- 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.
- Иванова Л.П.* БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИКВИДАТОРОВ КАТАСТРОФЫ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ // Аспирантский вестн. Поволжья. 2011. № 1/2. С. 18–21.
- Иванова Т.И., Кондрашова Т.В., Крикунова Л.И., Смирнова И.А., Шентерёва Н.И., Сыченкова Н.И., Рыкова Е.В., Жарикова И.А., Хорохорина В.А., Рябенко Н.И., Замулаева И.А.* ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ (СОМТ) И ГЕМОХРОМАТОЗА (НФЕ) У ЖИТЕЛЕЙ ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ РАЙОНОВ С РАЗНОЙ ЧАСТОТОЙ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50, № 2. С. 117–127.
- Игнатов А.А., Туков А.Р., Коровкина Э.П., Буланова Т.М., Прохорова О.И.* ДОЗЫ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЕ ЖИЗНИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС – РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ МИНАТОМА РОССИИ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2006. Т. 51, № 6. С. 11–15.
- Игнатьев С.Б., Тыренко В.В., Шаповал Н.С.* ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2008. № 4 (24). С. 99–102.
- Исаева Н.А., Торубаров Ф.С.* ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД: ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009. Т. 54, № 4. С. 42–46.
- Искра Н.И., Гурьев С.Е., Кукуруз Я.С., Кузьмин В.Ю., Рудык Д.В.* ЛЕЧЕНИЕ КОНТРАКТУРЫ ДЮПЮИТРЕНА У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Хирургия Вост. Европа. 2013. № 4 (08). С. 108–111.
- Казакова С.Е., Захарова Э.В.* ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ // Таврический журн. психиатрии. 2011. Т. 15, № 2 (55). С. 18.
- Казьмин В.М., Шенцова О.В., Миленцев В.Н.* ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ ¹³⁷CS В АГРОФИТОЦЕНОЗЕ ОЗИМОЙ ПШЕНИЦЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АЗОТНЫХ УДОБРЕНИЙ // Учен. записки Орловского гос. ун-та. Сер.: Естественные, технич. и мед. науки. 2013. № 6. С. 160–163.

- Калашикова Е.Е., Степаненко В.Ф., Яськова Е.К., Крюкова И.Г., Дубов Д.В. СРАВНЕНИЕ РАСЧЕТНЫХ ОЦЕНОК ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ВСЕГО ТЕЛА С ДАННЫМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ НА ОСНОВЕ СИЧ-ИЗМЕРЕНИЙ: БРЯНСКАЯ ОБЛАСТЬ РАДИАЦИОННОЙ ФЕДЕРАЦИИ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2010. Т. 19, № 4. С. 45–49.
- Капустинская О.А. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ЭВАКУИРОВАННОГО НАСЕЛЕНИЯ, КОТОРОЕ БЫЛО ПОДВЕРЖЕНО ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ В ПОСТЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ПЕРИОД // Медичні перспективи. 2014. Т. XIX, № 4. С. 169–177.
- Карамуллин М.А., Сосюкин А.Е., Шутко А.Н., Недоборский К.В., Екимова Л.П. ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИМФОПОЭЗА В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2006. Т. 51, № 4. С. 42–51.
- Караетян А.Г. ОЦЕНКА ЭНДОКРИННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ЧАЭС В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСТАВАРИЙНОМ ПЕРИОДЕ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2015. № 1 (13). С. 78–86.
- Карпова И.С., Корецкая Н.В., Лев Т.Д. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКТИНОТЕСТА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ПОДЛЕЖАЩИХ РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКОМУ МОНИТОРИНГУ // Biopolymers and Cell. 2005. Т. 21, № 4. С. 326–334.
- Кашкалда Д.А., Бориско Г.А. ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПРО И АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРОЦЕССОВ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В СЕМЬЯХ ОТЦОВ – ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2011. № 1 (5). С. 27–31.
- Кашкалда Д.А., Борыско Г.О. ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК, РОЖДЕННЫХ В СЕМЬЯХ РОДИТЕЛЕЙ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Український радіологічний журн. 2011. Т. 19, № 3. С. 284–285.
- Кашипов В.А., Лазарев Н.М., Перевозников О.Н. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛЕВ В НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТАХ УКРАИНЫ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Агротехнич. вестн. 2008. № 2. С. 20–23.
- Кашипов В.А., Левчук С.Е., Отрепко Л.Н., Малоштан И.М. ЗАГРЯЗНЕНИЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОЙ ПРОДУКЦИИ ⁹⁰Sr В УКРАИНЕ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53, № 6. С. 639.
- Кимаковская Н.А., Перепелятников Г.П. РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ ДОПУСТИМОГО СОДЕРЖАНИЯ ¹³⁷Cs В ПОЧВАХ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ УГОДИЙ УКРАИНЫ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Агротехнич. вестн. 2013. № 6. С. 023–027.
- Киреева Е.Б., Парцернак С.А., Карамуллин М.А. НАРУШЕНИЯ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ И ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ // Medline.ru. 2012. Т. 13, № 2. С. 266–277.
- Киреева Е.Б., Парцернак С.А., Карамуллин М.А., Парцернак А.С. КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18, № 4. С. 349–357.
- Ковалева В.И., Деменкова И.Г. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, РОДИТЕЛИ КОТОРЫХ ПОДВЕРГЛИСЬ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2011. № 2 (6). С. 73–79.
- Коваленко А.Н., Чикалова И.Г., Муравьева И.Н. ДЕФЕКТЫ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА У ПОСТРАДАВШИХ В СВЯЗИ С АВАРИЕЙ НА ЧАЭС БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА // Междунар. эндокринологич. журн. 2012. № 3 (43). С. 18–22.
- Ковзик Г.О., Магсумов Т.А. ИНФОРМАЦИОННЫЕ СВОДКИ СОВЕТСКИХ ГАЗЕТ О ПЕРВЫХ ДНЯХ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ [Электронный ресурс] // APRIORI. Серия: Гуманит. науки. 2014. № 3. С. 17.
- Колмогорова В.В. СРАВНЕНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ, ПОСТРАДАВШИХ В ЗОНЕ УРАЛЬСКИХ РАДИАЦИОННЫХ КАТАСТРОФ, И ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2006. № 5. С. 110–112.
- Колосова М.В., Комлев А.Д., Кузьяев А.И. ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ДИФFUЗНОГО ПНЕВМОФИБРОЗА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2012. № 1. С. 12–16.
- Кондрашова В.Г., Колтаков И.Е., Вдовенко В.Ю., Гриценко Т.В., Шепелюк Т.В., Студеникина О.Н., Степанова Е.И. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА, РОДИВШИХСЯ ОТ РОДИТЕЛЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Здоровье ребенка. 2014. № 6 (57). С. 57–60.
- Константинов Ю.О. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ УРОВНЕЙ СОДЕРЖАНИЯ РАДИОАКТИВНОГО ЦЕЗИЯ У ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНЫХ РАЙОНОВ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРВЫЙ ГОД ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2007. Т. 16, № 2/4. С. 72–83.
- Константинов Ю.О. ЧЕРНОБЫЛЬСКАЯ АВАРИЯ: ОБОСНОВАНИЕ И РЕАЛИЗАЦИЯ РЕШЕНИЙ ПО ЗАЩИТЕ НАСЕЛЕНИЯ // Радиационная гигиена. 2011. Т. 4, № 2. С. 59–67.
- Копылова О.В., Степаненко О.А. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ЛИЦ, ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Український радіологічний журн. 2015. Т. 23, № 3. С. 58–60.
- Копылова О.В., Степаненко О.А. ПУБЕРТАТНЫЙ ДИСПИТУИТАРИЗМ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ РОДИТЕЛЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Український радіологічний журн. 2013. Т. 21, № 3. С. 317–319.
- Копылова О.В., Степаненко О.А., Афанасьев Д.Е., Мацюк И.В. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ РОДИТЕЛЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Український радіологічний журн. 2011. Т. 19, № 3. С. 287–289.

Копылова О.В., Степаненко О.А., Беллинго Т.О. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ НАРУШЕНИЯМИ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И НЕЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ РОДИТЕЛЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Украинский радіологічний журн. 2014. Т. 22, № 3. С. 78–80.

Копылова О.В., Степаненко О.А., Мацюк И.В. СОСТОЯНИЕ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС РОДИТЕЛЕЙ, КАК ФАКТОР ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ СДВИГОВ В ПЕРИОД ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ // Украинский радіологічний журн. 2009. Т. 17, № 3. С. 391–393.

Копылова О.В., Степаненко О.А., Цвет Л.О., Мацюк И.В. ОСОБЕННОСТИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИНСУЛИНО- И ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, РОЖДЕННЫХ ОТ ЛИЦ, ОБЛУЧЕННЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Украинский радіологічний журн. 2010. Т. 18, № 3. С. 294–296.

Копыток А.В., Андрианова Т.Д. ПОВТОРНАЯ ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2009. № 2. С. 89–93.

Корнев М.М., Каикалда Д.А., Бориско Г.О., Череватова С.Х., Бондаренко В.А., Калмыкова Н.В., Сливак Т.В. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ У ДЕТЕЙ ИЗ СЕМЕЙ РАДИАЦИОННОГО РИСКА // Украинский радіологічний журн. 2010. Т. 18, № 3. С. 296–298.

Корнев Н.М., Плехова Е.И., Калмыкова Н.В., Кашина В.Л., Бориско Г.А. ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ПОТОМКОВ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Современ. педиатрия. 2009. № 3 (25). С. 56.

Корнев С.В. ОЦЕНКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2005. Т. 50, № 2. С. 27–33.

Королева Т.М., Нуралов В.Н., Бронштейн И.Э. ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ // Радиационная гигиена. 2008. Т. 1, № 2. С. 28–31.

Корсаков А.В., Михалёв В.П., Трошин В.П. КОМПЛЕКСНЫЙ ЭКОСИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ТЕХНОГЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТАВА СРЕДЫ НА ТЕРРИТОРИЯХ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер.: Химия. Биология. Фармация. 2010. № 1. С. 86–93.

Котенко К.В., Бушманов А.Ю., Бирюков А.П. 25 ЛЕТ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: ОПЫТ НАУКИ И ПРАКТИКИ В МАТЕРИАЛАХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011. Т. 56, № 3. С. 5–18.

Котенко К.В., Шинкарев С.М., Абрамов Ю.В., Грановская Е.О., Яценко В.Н., Гаврилин Ю.И., Маргулис У.Я., Гарецкая О.С., Иманак Т., Хоши М. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАДИОНУКЛИДНОГО СОСТАВА ВЫПАДЕНИЙ В БЛИЖНЕЙ И ДАЛЬНЕЙ ЗОНАХ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС И В БЛИЖНЕЙ ЗОНЕ ПОСЛЕ АВАРИИ НА АЭС «ФУКУСИМА-1» // Медицина труда и пром. экология. 2012. № 10. С. 1–5.

Котеров А.Н. НЕДООЦЕНКА РОЛИ НЕРАДИАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ПРИЧИН АНОМАЛИЙ И ПАТОЛОГИЙ У ДЕТЕЙ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2009. № 1. С. 13–18.

Котеров А.Н., Бирюков А.П. ДЕТИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ. СООБЩЕНИЕ 2. ЧАСТОТА ОТКЛОНЕНИЙ И ПАТОЛОГИЙ И ИХ СВЯЗЬ С НЕРАДИАЦИОННЫМИ ФАКТОРАМИ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012. Т. 57, № 2. С. 51–77.

Кочергина Е.В., Круглова З.Г., Зеленская Н.С., Максюттов М.А., Иванов В.К. ВЕРИФИКАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ДОКУМЕНТОВ О СЛУЧАЯХ СМЕРТИ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В НАЦИОНАЛЬНОМ РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМ РЕГИСТРЕ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2011. Т. 20, № 4. С. 41–53.

Кочин И.В., Акулова О.М., Сидоренко П.И., Василенко В.Н., Гайволя А.А., Ильина В.М., Гут Т.М., Шило И.Ф., Трошин Д.А. ОБОСНОВАНИЕ СОВРЕМЕННОЙ МОДЕЛИ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ, ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ И БИОЭТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НАСЕЛЕНИЯ ТЕРРИТОРИЙ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2014. № 2 (15). С. 76–80.

Кравцов В.Ю., Рожко А.В., Никонович С.Н., Надыров Э.А., Ибрагимова Н.В. КАРИОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛЕТЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ТИРОЦИТОВ У ЖИТЕЛЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ, ОБЛУЧЕННЫХ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2009. № 2. С. 64–68.

Краснюк В.И. РАДИОМЕТРИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ ПРИ АВАРИЯХ НА ЯДЕРНОМ РЕАКТОРЕ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2008. Т. 53, № 4. С. 46–49.

Крикун Е.Н., Болдырь В.В. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В РАЗНЫЕ ГОДЫ НА ТЕРРИТОРИЯХ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ДО И ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Украинский морфологічний альманах. 2011. Т. 9, № 3. С. 148–150.

Крикун Е.Н., Волдырь В.В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В РАЗНЫЕ ГОДЫ НА ТЕРРИТОРИЯХ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ДО И ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2011. Т. XVIII, № 2. С. 73–75.

Кручинин А.А., Фадеев А.А., Дичковский Л.И., Золочевский Д.В., Феоктистова Т.А. РАДИАЦИОННО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ НА ТЕРРИТОРИЯХ КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ, ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Радиационная гигиена. 2009. Т. 2, № 2. С. 14–19.

Кувшинов Н.М. ОРГАНИЗАЦИЯ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ЗЕМЕЛЬ // Вестн. Брянского гос. ун-та. 2011. № 3. С. 35–37.

Кузнецов В.В., Красиленко Е.П. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ И ЭКОЛОГИЧЕСКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ // Укр. неврологич. журн. 2007. № 1 (2). С. 014–021.

- Кузьмина Н.С., Мязин А.Е., Лаптева Н.Ш., Рубанович А.В. ИЗУЧЕНИЕ АБЕРРАНТНОГО МЕТИЛИРОВАНИЯ В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54, № 2. С. 127.
- Кукуруз Я.С., Кузьмин В.Ю., Искра Н.И. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КОНТРАКТУРОЙ ДЮПОИТРЕНА У ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ И ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД // Хирургия Украины. 2010. № 3 (35). С. 59–62.
- Кукушкин С.К., Мартыничук Е.А., Маношкина Е.М., Харитонов А.Ю., Шамарин В.М. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ОБЛУЧЕНИЮ // Клинист. 2012. № 2. С. 50–54.
- Куликова Т.А., Мешков Н.А., Фокеева М.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиологии. 2011. Т. 1, № 11. С. 10.
- Куприяник Т.В., Стожаров А.Н. ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОГО ОБЛУЧЕНИЯ // Мед. журн. 2015. № 2 (52). С. 69–73.
- Левин О.С., Цыганенко Е.В., Чесалин П.В. НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЛИЦ, УЧАСТВОВАВШИХ В ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ // Неврологич. журн. 2007. Т. 12, № 4. С. 25–32.
- Левин О.С., Цыганенко Е.В., Чесалин П.В. ОСОБЕННОСТИ ЦЕФАЛГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРИ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Рос. мед. журн. 2006. № 2. С. 25–29.
- Леонова Т.А., Дрозд В.М., Митюкова Т.А., Платонова Т.Ю., Луцик М.Л., Ожелевич Н.М. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ СКРИНИНГА ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА // Лечебное дело. 2013. № 5 (33). С. 58–62.
- Лежнёва С.В., Власова Н.Г. МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ЖИТЕЛЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ⁹⁰Sr ЧЕРНОБЫЛЬСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2010. № 2 (4). С. 48–56.
- Литухина А.В., Мансарина А.Е., Алиев Б.Х., Жакупова Ш.Б., Апсаликов Р.К. КОНТИНГЕНТ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС И ИХ ПОТОМКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ // Universum: медицина и фармакология. 2015. № 5–6 (18). С. 5.
- Литвиненко А.А., Бугайцов С.Г. РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОТЕКАНИИ ДИСТОРМОНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Університетська клініка. 2013. Т. 9, № 1. С. 106–110.
- Литовченко Т.А., Завальная Е.П., Тондий О.Л. ОСОБЕННОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦЕФАЛГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ // Междунар. неврологич. журн. 2009. № 5. С. 28–31.
- Личак Н.В., Хамошина М.Б., Сипягина А.Е. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2012. Т. 57, № 6. С. 78–81.
- Лушников Е.Ф. ВЗГЛЯД ПАТОЛОГОАТОМА НА МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ: НОВООБРАЗОВАНИЯ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2008. Т. 53, № 1. С. 11–21.
- Лушников Е.Ф. ИТОГИ ДВАДЦАТИЛЕТНИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕДИЦИНСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ // Арх. пат. 2006. Т. 68, № 2. С. 3–7.
- Лушников Е.Ф. ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД РАКА. ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА. ПО ПОВОДУ СТАТЬИ В.К. ИВАНОВА «ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД ИНДУКЦИИ РАДИОГЕННЫХ СОЛИДНЫХ РАКОВ В КОГОРТЕ ЛИКВИДАТОРОВ» // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2010. Т. 55, № 6. С. 66–69.
- Любченко П.Н. ДИНАМИКА СОМАТИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС НА ПРОТЯЖЕНИИ 21 ГОДА ПОСЛЕАВАРИЙНОГО ПЕРИОДА // Здравоохранение Рос. Федерации. 2009. № 5. С. 46–49.
- Любченко П.Н., Гришин В.Л., Талалаева Т.Г., Широкова Е.Б. РАДИАЦИОННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ОПУХОЛИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, ПРОЖИВАЮЩИХ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ // Альманах клинич. медицины. 2006. № 10. С. 67–72.
- Лягинская А.М., Туков А.Р., Осипов В.А., Прохорова О.Н. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47, № 2. С. 188–195.
- Магсумов Т.А., Ковзик Г.О. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ КГБ ПО ВОПРОСУ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ: ИСТОЧНИКОВЕДЧЕСКИЙ АНАЛИЗ // Науч.-метод. электрон. журн. Концепт. 2014. Т. 20. С. 1976–1980.
- Маевская И.А., Дубчак А.Е. ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН – ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС 1986–1987 ГГ. ЗА 25 ПОСЛЕАВАРИЙНЫХ ЛЕТ // Здоровье женщины. 2014. № 1 (87). С. 145.
- Мазник Н.А., Винников В.А. РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДОЗИМЕТРИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛАССИЧЕСКОГО ХРОМОСОМНОГО АНАЛИЗА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45, № 6. С. 700–708.
- Майстренко Т.А., Бельх Е.С., Трапезников А.В., Зайнуллин В.Г., Вахрушева О.М. ОЦЕНКА ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРИРОДНЫХ ЭКОСИСТЕМ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Известия Коми науч. центра УрО РАН. 2013. № 3 (15). С. 41–47.
- Макаренко Е.В., Пыманов С.И., Воробьева А.В., Бондаренко В.М. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI В ВИТЕБСКОМ РЕГИОНЕ // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. 2005. Т. 4, № 4. С. 12–19.
- Маленченко А.Ф., Василенко И.Я., Василенко О.И. ОБМЕН ЙОДА И ТЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ У ЛЮДЕЙ В РЕГИОНАХ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ РАДИОЙОДОМ // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47, № 4. С. 435–443.

Маленченко А.Ф., Конопля Е.Ф., Сушко С.Н., Савин А.О., Кадукова Е.М., Гончаров С.В. ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПОЛЕССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО РАДИАЦИОННО-ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАПОВЕДНИКА НА СПОНТАННЫЙ И ХИМИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫЙ МУТАГЕНЕЗ И ОПУХОЛЕОБРАЗОВАНИЕ // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49, № 3. С. 317–323.

Мальцев В.Н. КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ МЕЖДУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ НАБЛЮДЕНИЯМИ ЗА ОБЛУЧЕННЫМИ ЖИВОТНЫМИ И ЗА ЛЮДЬМИ, ПОСТРАДАВШИМИ ПРИ КАТАСТРОФЕ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, № 5. С. 559–564.

Маркова И.А., Комлев А.Д., Кузьев А.И., Колосова М.В. СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2013. № 1. С. 19–23.

Мартищенкова Е.В. ПЕРСПЕКТИВЫ ВОЗРОЖДЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ ОТ АВАРИИ НА ЧАЭС ТЕРРИТОРИЙ (ПО ОЦЕНКАМ ЖИТЕЛЕЙ ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАЙОНОВ) // Социологич. альманах. 2015. № 6. С. 182–191.

Марченко Т.А. ИТОГИ РЕАЛИЗАЦИИ МЕРОПРИЯТИЙ ЦЕЛЕВЫХ ПРОГРАММ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ НА ПЕРИОД ДО 2010 ГОДА И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ // Радиационная гигиена. 2008. Т. 1, № 4. С. 10–13.

Марченко Т.А., Дедов В.И., Супрунова О.Ю. ИНФОРМАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ // Вестн. новых мед. технологий. 2010. Т. 17, № 2. С. 290–291.

Мелихова Е.М. ИЗМЕНЕНИЯ В СТАТИСТИКЕ ИСКУССТВЕННЫХ АБОРТОВ В 1986 Г. НЕ СВЯЗАНЫ С ПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЧЕРНОБЫЛЯ // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2013. Т. 58, № 5. С. 35–50.

Мелихова Е.М., Бархударова И.Е. ИСТОЧНИКИ ОШИБОК В ИНТЕРПРЕТАЦИИ ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ РАДИАЦИОННО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ НА ПРИМЕРЕ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2012. Т. 57, № 6. С. 9–25.

Мельникова Т.С., Краснов В.Н., Юркин М.М., Лапин И.А., Крюков В.В. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КОГЕРЕНТНОСТИ ЭЭГ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ ПСИХООРГАНИЧЕСКОГО СИНДРОМА // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 2. С. 19–23.

Мельникова Т.С., Лапин И.А., Юркин М.М., Митрофанов А.А., Краснов В.Н., Крюков В.В. ДИНАМИКА КОГЕРЕНТНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ ПСИХООРГАНИЧЕСКОГО СИНДРОМА // Функциональная диагностика. 2009. № 1. С. 36–40.

Меркулова Г.А. ВОПРОСЫ КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ // Изв. высш. учеб. заведений. Сев.-Кавк. регион. Сер.: Естеств. науки. 2006. № S24. С. 165–166.

Метляева Н.А. АСТЕНО-ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО КАК ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО ОСТРУЮ ЛУЧЕВУЮ БОЛЕЗНЬ I СТ. ТЯЖЕСТИ // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2014. Т. XXI, № 2. С. 53–59.

Метляева Н.А. ОСОБЕННОСТИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ И УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2007. Т. 52, № 3. С. 10–21.

Метляева Н.А. ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ТРЕХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ ЛУЧЕВУЮ БОЛЕЗНЬ III–IV СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И МЕСТНЫЕ ЛУЧЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ I–IV СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРИ АВАРИИ ЧАЭС // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2013. Т. 58, № 2. С. 30–38.

Метляева Н.А. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ СОЦИАЛЬНОЙ СРЕДЫ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ И УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2009. Т. 54, № 5. С. 36–41.

Метляева Н.А. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОСТРАДАВШЕГО ОТ ТЯЖЕЛОЙ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ И МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ В АВАРИИ НА ЧАЭС (25 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЙ) // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56, № 4. С. 32–37.

Метляева Н.А. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТА С ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ I СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2014. Т. 59, № 5. С. 14–22.

Метляева Н.А. СОЦИАЛЬНО-ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ БОЛЬНОГО, ПОСТРАДАВШЕГО ПРИ АВАРИИ ЧАЭС, ПЕРЕНЕСШЕГО ОСТРУЮ ЛУЧЕВУЮ БОЛЕЗНЬ КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЙ IV СТЕПЕНИ И МЕСТНЫЕ ЛУЧЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ I–IV СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2012. Т. 57, № 6. С. 43–50.

Метляева Н.А. СОЦИАЛЬНО-ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОСТРАДАВШЕГО ОТ ТЯЖЕЛОЙ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ И МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ В АВАРИИ ЧАЭС (25 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ) // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2011. Т. XVIII, № 4. С. 100–102.

Метляева Н.А., Ларцев М.А., Щербатых О.В., Бушманов А.Ю., Краснюк В.И. МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО ОСТРУЮ ЛУЧЕВУЮ БОЛЕЗНЬ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ // Саратов. науч.-мед. журн. 2014. Т. 10, № 4. С. 862–867.

Мешков Н.А. ВЕЛИЧИНА И СТРУКТУРА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ЛИКВИДАТОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТАПА ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ РАДИАЦИОННОЙ АВАРИИ И ВИДА РАБОТ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиационно-эпидемиол. регистра). 2009. Т. 18, № 1. С. 77–87.

Мешков Н.А., Куликова Т.А., Фокеева М.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиационно-эпидемиол. регистра). 2011. Т. 20, № 3. С. 47–57.

Мироненко Т.В., Борисенко В.В., Кулишова Е.В., Мироненко М.О. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОДАГРЫ У УЧАСТНИКА ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Междунар. неврологич. журн. 2013. № 6 (60). С. 156–162.

Мироненко Т.В., Джагинян В.Н. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ЭРБИСОЛ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПОТОМКОВ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2012. Т. 7, № 2. С. 187–193.

Мироненко Т.В., Кладиев А.П., Казарцева С.Н. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНИМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ДИСКРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС (ПО ДАННЫМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ) // Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2008. Т. 3, № 2. С. 63–66.

Мироненко Т.В., Пеннер В.А., Пицул Н.Л., Лавренко О.В. АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ МОЗГОВЫХ ИНСУЛЬТОВ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Український журн. екстремальної медицини ім. Г.О. Можаява. 2009. Т. 10, № 1. С. 125–135.

Мироненко Т.В., Пеннер В.А., Пицул Н.Л., Лавренко О.В., Казарцева М.Н. ДИСКРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И ЕЕ СОЧЕТАНИЕ С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС (ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ) // Междунар. неврологич. журн. 2010. № 4. С. 30–40.

Мироненко Т.В., Торба К.В., Пицул Н.Л., Тачко Г.П., Никитина Е.В., Василенко В.Н. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЗГОВЫХ ИНСУЛЬТОВ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Междунар. неврологич. журн. 2007. № 2. С. 39–47.

Мисюкевич Н.Д. ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ НАСЕЛЕНИЯ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ: ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ // Вестн. Совета молодых учёных и специалистов Челябинской обл. 2014. № 3 (3). С. 33–35.

Михайлова Г.Ф. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕСТАБИЛЬНЫХ И СТАБИЛЬНЫХ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ГРУППАХ ЛИЦ, ОБЛУЧИВШИХСЯ ВНУТРИУТРОБНО ВО ВРЕМЯ АВАРИИ НА ЧАЭС В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2006. Т. 15, № 3/4. С. 157–163.

Михалёв В.П., Трошин В.П., Корсаков А.В. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ НА ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ // Вестн. Брянского гос. ун-та. 2010. № 4. С. 159–163.

Мицько Л.Е., Думская В.И., Сипунова Н.А. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ, ПОСТРАДАВШИМИ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Медицина транспорта Украины. 2005. № 3 (15). С. 84–86.

Морозик П.М., Мосса И.Б., Мельнов С.Б., Морозик М.С., Сеймур К.Б., Мазерсилл К.Е. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ «БАЙСТЭНДЕР» ФАКТОРОВ ИЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЛЮДЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, № 1. С. 76–80.

Морозова М.А., Лапшин В.Б., Доренский С.В., Сыроешкин А.В. ДОЗИМЕТРИЯ ПРИ АВИАПЕРЕЛЁТАХ // Гелиогеофизич. исследования. 2014. № 10 (10). С. 45–92.

Мосиянц Г.Г., Лиев А.А., Куликовский Б.Т. ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС С МИОФАСЦИАЛЬНЫМИ БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ПЛЕЧЕВОГО ПОЯСА // Междунар. неврологич. журн. 2009. № 4. С. 140–141.

Мужичук А.В., Афанасьева Н.И., Мужичук В.В. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОСОБЕННОСТИ ФОНОВОЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАРЕНХИМЫ (ДВАДЦАТИПЯТИЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) // Вестн. Харьков. нац. ун-та им. В.Н. Каразина. Сер.: Медицина. 2009. № 17 (855). С. 39–46.

Муравьев А.И., Румянцева Г.М., Левина Т.М. ПРИНЦИПЫ И ФОРМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ И ОРГАНИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2012. № 1 (7). С. 6–10.

Надежина Н.М., Галстян И.А., Суворова Л.А., Нугис В.Ю., Каширина О.Г., Филлин С.В. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ ЛУЧЕВУЮ БОЛЕЗНЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Альманах клинич. медицины. 2006. № 10. С. 72–77.

Надыров Э.А., Малиновская Ю.В., Никонович С.Н., Мельнов С.Б. ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АГРЕССИВНОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2009. № 5. С. 46–49.

Найда В.Г. ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ СПЕЦИАЛЬНАЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКОМ ОБСЛУЖИВАНИИ «ДЕТЕЙ ЧЕРНОБЫЛЬЦЕВ»: НЕДОСТАТКИ И ПУТИ ИХ ИСПРАВЛЕНИЯ // Вестн. С.-Петербур. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2014. № 4. С. 179–185.

Найда В.Г., Чурилов Л.П. ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ СПЕЦИАЛЬНАЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКОМ ОБСЛУЖИВАНИИ «ЧЕРНОБЫЛЬЦЕВ»: НЕДОСТАТКИ И ПУТИ ИХ ИСПРАВЛЕНИЯ // Вестн. С.-Петербур. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2013. № 3. С. 210–218.

Нейфах Е.А., Люман Г.К. РАДИОГЕННАЯ АКСЕЛЕРАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53, № 6. С. 612.

Неронова Е.Г. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЛИЦ, ПРИНИМАЮЩИХ УЧАСТИЕ В АВАРИЙНО-СПАСАТЕЛЬНЫХ РАБОТАХ ПРИ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2012. № 2. С. 68–73.

Никитина В.Б. СИСТЕМА ИММУНИТЕТА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, СТРАДАЮЩИХ ПОГРАНИЧНЫМИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В РАЗНЫЙ ВРЕМЕННОЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ АВАРИИ // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2006. С. 188–190.

Николаевский Е.Е. ЦИРКАДИАННЫЕ РИТМЫ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ И НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ КРОВИ У ВЕРТОЛЁТЧИКОВ – УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Воен.-мед. журн. 2007. Т. 328, № 7. С. 65–68.

Обеснюк В.Ф. АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТРАКТОВКА РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА РАДИАЦИОННОГО РИСКА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2010. Т. 55, № 2. С. 60–63.

Овсянникова Н.А., Арьев А.Л., Жулев Н.М., Евстратова Л.В. ПОКАЗАТЕЛИ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ЛИЦ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ В ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧАЭС // Клинич. геронтология. 2010. Т. 16. № 9/10. С. 58.

Оганесян Н.М. ОТДАЛЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В АРМЕНИИ (К 25-ЛЕТИЮ АВАРИИ) // Мед. наука Армении. 2012. Т. 52, № 2. С. 46–57.

Оганесян Н.М., Геворкян Э.Г., Погосян Э.Г., Мириджанян М.И. СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012. Т. 57, № 2. С. 15–25.

Оганесян Н.М., Давидян Н.Р., Геворкян Э.Г., Карапетян А.Г., Мириджанян М.И., Асрян К.В. ОТДАЛЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧАЭС В АРМЕНИИ. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И УСКОРЕННОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ // Радиц. биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, № 1. С. 91–100.

Оганесян Н.М., Карапетян А.Г. ОТДАЛЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧАЭС: БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЛИКВИДАТОРОВ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2014. № 1 (11). С. 90–97.

Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., Асрян К.В., Мириджанян М.И., Шахмурадян М.Г., Давидян Н.Р. ЛЕЧЕНИЕ ЖИТЕЛЕЙ АРМЕНИИ, ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2015. № 1 (13). С. 118–124.

Оганесян Н.М., Петросян Ш.М., Мириджанян М.И., Асрян К.В., Погосян А.С., Оганесян А.Н., Абрамян А.К., Арутюнян Г.Р., Карапетян А.Г., Геворкян Э.Г., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К. К 20-ЛЕТИЮ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ В АРМЕНИИ // Радиц. биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46, № 3. С. 341–347.

Огрызко Е.В. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ОКАЗЫВАЕМОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В 2010 ГОДУ НАСЕЛЕНИЮ, ПОДВЕРГШЕМОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИИ В СВЯЗИ С АВАРИЕЙ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Социальные аспекты здоровья населения. 2011. Т. 22, № 6. С. 3.

Онищенко Н.П., Кокуева О.В. ЗНАЧЕНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАДИКАЛЬНОЙ ДУОДЕНОПЛАСТИКИ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Изв. высш. учеб. заведений. Сев.-Кавк. регион. Сер.: Естествен. науки. 2006. № S24. С. 130–131.

Онопrienko Н.В. ИЗМЕНЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2013. Т. 8, № 2. С. 204–208.

Онопrienko Н.В. СОСТОЯНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВОЙ СИСТЕМЫ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ // Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2013. Т. 8, № 4. С. 76–82.

Онопrienko Н.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ «ВИТРУМ ЭНЕРДЖИ» У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ // Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2013. Т. 8, № 3. С. 136–141.

Орадовская И.В. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ // Радиц. биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46, № 3. С. 348–373.

Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Феоктистов В.В., Васильев А.А., Викулов Г.Х., Никонова М.Ф., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н., Пуляевская М.М. ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДОПУХОЛОВЫХ СОСТОЯНИЙ ПО ДАННЫМ МОНИТОРИНГА ИММУННОГО СТАТУСА (ИС) У ЛИЦ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ В ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ (ЛПА) НА ЧАЭС И ОБСЛЕДОВАННЫХ В ЭКСПЕДИЦИОННЫХ УСЛОВИЯХ // Мед. иммунология. 2009. Т. 11, № 4/5. С. 450–451.

Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Феоктистов В.В., Никонова М.Ф., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ В ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Физиология и патология иммунной системы. 2010. СООБЩЕНИЕ 1: ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ГРУПП РИСКА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ НА ОСНОВЕ МНОГОЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА ИММУННОГО СТАТУСА ЗА ЛИКВИДАТОРАМИ ИЗ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА. Т. 14, № 3. С. 3–31 ; СООБЩЕНИЕ 2: ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАДИАЦИОННОЙ КАТАСТРОФЫ НА ЧАСТОТУ И ИММУННЫЙ СТАТУС, ПО ДАННЫМ МНОГОЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА ЗА ЛИКВИДАТОРАМИ ИЗ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА. Т. 14, № 4. С. 7–27.

Орадовская И.В., Пащенко Ю.Г., Феоктистов В.В., Никонова М.Ф., Викулов Г.Х., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОНИТОРИНГА ИММУННОГО СТАТУСА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ГРУПП РИСКА И ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ // Радиц. биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 1. СООБЩЕНИЕ 1. С. 101–116 ; СООБЩЕНИЕ 2: ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ И ИЗМЕНЕНИЙ В ИММУННОМ СТАТУСЕ ОТ ФАКТОРОВ РИСКА РАДИАЦИОННОЙ КАТАСТРОФЫ. С. 117–133.

Орадовская И.В., Феоктистов В.В., Викулов Г.Х., Никонова М.Ф., Васильев А.А., Скрипкина Л.Э., Смирнова Н.Н., Пуляевская М.М. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАРЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ // Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7, № 3. С. 453.

Орадовская И.В., Феоктистов В.В., Викулов Г.Х., Никонова М.Ф., Васильев А.А. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ // Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7, № 3. С. 453а–453.

Островська С.С., Талько В.В., Шаторна В.Ф. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧАЭС ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2015. Т. 15, № 3–1 (51). С. 350–356.

Пальоха Е.А., Саенко А.С., Леках И.В., Леонова О. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ЛИЦ, ОБЛУЧЕННЫХ ВНУТРИУТРОБНО И В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиц. биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50, № 2. С. 165–170.

Панасюк Г.Д., Надыров Э.А., Рожко А.В. ПОКАЗАТЕЛИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИОНУКЛИДАМИ ЙОДА ВО ВНУТРИУТРОБНОМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ // Пробл. здоровья и экологии. 2008. № 2 (16). С. 19–23.

Панасюк Г.Д., Никонович С.Н., Надыров Э.А., Рожко А.В. КОМПЛЕКСНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Пробл. здоровья и экологии. 2008. № 2 (16). С. 14–19.

Панасюк Г.Д., Никонович С.Н., Рожко А.В. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ // Пробл. здоровья и экологии. 2008. № 3 (17). С. 10–14.

Панкова В.Б., Каменева Б.А. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНИКОВ, РАБОТАЮЩИХ ВАХТОВЫМ МЕТОДОМ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ЗАГРЯЗНЕНИЮ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд.-ния Рос. акад. мед. наук. 2005. № 8. С. 151–153.

Панов А.В. РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ АДРЕСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ СЕЛЬСКИХ ТЕРРИТОРИЙ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная гигиена. 2010. Т. 3, № 3. С. 36–42.

Панов А.В., Исамов Н.Н., Санжарова Н.И., Рыбалко Ю.А. РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОДУКЦИИ ЖИВОТНОВОДСТВА И КОРМОПРОИЗВОДСТВА ЮГО-ЗАПАДНЫХ РАЙОНОВ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ АВАРИИ НА ЧАЭС // Пробл. ветеринар. санитарии, гигиены и экологии. 2015. № 4 (16). С. 91–99.

Панов А.В., Марочкина Е.В., Пономаренко В.В. О РОЛИ ГРИБОВ В ФОРМИРОВАНИИ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС ТЕРРИТОРИЯХ // Радиационная гигиена. 2014. Т. 7, № 1. С. 63–70.

Панов А.В., Пахомов А.Ю., Фесенко С.В., Алексахин Р.М. СТРАТЕГИИ ЗАЩИТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В СЕЛЬСКИХ НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТАХ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Вестн. Рос. акад. сел.-хоз. наук. 2005. № 5. С. 61–63.

Панов А.В., Пахомов А.Ю., Фесенко С.В., Алексахин Р.М. МЕРОПРИЯТИЯ ПО СНИЖЕНИЮ СОДЕРЖАНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ПРОДУКЦИИ КОЛЛЕКТИВНЫХ ХОЗЯЙСТВ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Вестн. Рос. акад. сел.-хоз. наук. 2005. № 1. С. 55–58.

Панов А.В., Пономаренко В.В., Марочкина Е.В. ИЗМЕНЕНИЕ РОЛИ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ РАДИОНУКЛИДЫ, В ФОРМИРОВАНИИ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2014. Т. 59, № 5. С. 5–13.

Панов А.В., Рыбалко Ю.А., Сотникова Н.А. ОПТИМИЗАЦИЯ ЗАЩИТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО РЕАБИЛИТАЦИИ СЕЛЬСКИХ ТЕРРИТОРИЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ОТ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Вестн. РАЕН. 2014. № 1. С. 68–77.

Панов А.В., Фесенко С.В., Алексахин Р.М., Прудников П.В., Пастернак А.Д. РАДИОЛОГО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАЩИТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В СФЕРЕ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ, ПОДВЕРЖЕННОЙ ВОЗДЕЙСТВИЮ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2008. Т. 53, № 5. С. 9–21.

Панов А.В., Фесенко С.В., Алексахин Р.М. ОПТИМИЗАЦИЯ ЗАЩИТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В СЕЛЬСКИХ НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТАХ В ЗОНЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Докл. Рос. акад. сел.-хоз. наук. 2005. № 3. С. 3–6.

Панов А.В., Фесенко С.В., Санжарова Н.И., Алексахин Р.М., Прудников П.В., Пастернак А.Д. ВЛИЯНИЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЗАЩИТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ОБЛУЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА ТЕРРИТОРИЯХ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Радиационная биология. 2006. Т. 46, № 2. С. 233–239.

Панченко О.А., Панченко Л.В., Басараб И.Ю. ОЦЕНКА ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Науч. труды SWorld. 2010. Т. 23, № 4. С. 76–78.

Панченко О.А., Чистилина Е.С., Щёголь М.В., Шашель Ю.С. ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У ЛПА НА ЧАЭС ПО ДАННЫМ ЭКГ И ЭХО-КС // Науч. труды SWorld. 2010. Т. 22, № 4. С. 24–25.

Патрина Л.А., Вишневецкая Э.С. ИСТЕРО-ИПОХОНДРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ РАДИАЦИОННОЙ КАТАСТРОФЫ В ЧЕРНОБЫЛЕ // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2006. № 1. С. 53–55.

Пащенко Ю.Г., Никонова М.Ф., Пащенко М.В., Феоктистов В.В., Викулов Г.Х., Смирнова Н.Н., Божеская Н.В., Орадовская И.В. ОЦЕНКА ПРОГНОЗА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВАНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА // Иммунология. 2012. Т. 33, № 5. С. 270–276.

Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антошина М.М., Кудряшова О.В., Рябченко Н.И., Аклев А.В. ИЗМЕНЕНИЕ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52, № 5. С. 481.

Пелевина И.И., Афанасьев Г.Г., Алещенко А.В., Антошина М.М., Готлиб В.Я., Кошаров А.А., Кудряшова О.В., Лизунова Е.Ю., Осипов А.Н., Рябченко Н.И., Серебряный А.М. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, № 1. С. 154–161.

Пелевина И.И., Готлиб В.Я., Кошаров А.А. 20 ЛЕТ ИЗУЧЕНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ – ЭТО МНОГО ИЛИ МАЛО ДЛЯ ОЦЕНКИ ИХ ХАРАКТЕРА И МАСШТАБОВ? // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46, № 2. С. 240–247.

Пелевина И.И., Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Алещенко А.В., Антошина М.М., Кудряшова О.В., Лизунова Е.Ю., Никонова М.Ф., Осипов А.Н., Рябченко Н.И., Феоктистов В.В., Серебряный А.М. СВЯЗЬ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИММУННОГО СТАТУСА У ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50, № 5. С. 501–507.

Песоцкая Л.А. КИРЛИАН-ДИАГНОСТИКА, КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ // Вестн. пробл. биологии и медицины. 2014. Т. 1, № 3. С. 272–276.

Петров В.М., Бартенева С.С., Нугис В.Ю. ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ОСТРОГО ОБЛУЧЕНИЯ // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49, № 4. С. 412–418.

Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П., Простов Ю.И. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС (1981–2006 ГГ.) // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009. Т. 54, № 1. С. 16–18.

Петухов В.И., Баумане Л.Х., Рестэ Е.Д., Звагуле Т.Я., Романова М.А., Шушкевич Н.И., Сушкова Л.Т., Скавронский С.В., Шуков А.Н. ДИАГНОСТИКА НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА С ПОМОЩЬЮ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ЭПР-СПЕКТРОСКОПИИ ЭПИДЕРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2012. Т. 154, № 12. С. 698–700.

Пивень Н.В., Гунько Н.В., Короткова Н.В. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ НАИБОЛЕЕ РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ УКРАИНЫ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ // Довкілля та здоров'я. 2014. № 4. С. 55–60.

Подольяк А.Г., Ласько Т.В., Головешкин В.В. РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛУГОВЫХ ЗЕМЕЛЬ НА ТОРФЯНЫХ ПОЧВАХ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2011. № 1 (5). С. 171–178.

Подсонная И.В., Головин В.А. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ ИНСУЛЬТОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Современ. пробл. науки и образования. 2008. № 3. С. 16–22.

Подсонная И.В., Ефремушкин Г.Г. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ВОЗРАСТ НА МОМЕНТ ОБЛУЧЕНИЯ, КАК ФАКТОРЫ РИСКА МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9, № 7. С. 9–13.

Подсонная И.В., Ефремушкин Г.Г., Головин В.А. ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Якутский мед. журн. 2008. № 3. С. 15–17.

Подсонная И.В., Ефремушкин Г.Г., Головин В.А. ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИИ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008. Т. 4, № 5. С. 11–15.

Подсонная И.В., Шумахер Г.И., Головин В.А. ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ НА ИНТЕГРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ИОНИЗИРУЮЩЕМУ ИЗЛУЧЕНИЮ // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2007. № 4 (20). С. 17–23.

Подсонная И.В., Шумахер Г.И., Головин В.А. ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС (РЕЗУЛЬТАТЫ ДВАДЦАТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ) // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 2. С. 10–13.

Пономаренко В.В., Панов А.В., Гордиенко Е.В. ВКЛАД ПРОДУКЦИИ ЛЕСА В ФОРМИРОВАНИЕ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ // Актуал. пробл. лесного комплекса. 2015. № 41. С. 141–144.

Поровский Я.В., Алифирова В.М., Аксенов М.М., Тетенов Ф.Ф. К МЕХАНИЗМУ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2011. № 5. С. 43–48.

Пострелко В.М., Напреенко А.К., Петрина Н.Ю., Черный А.И. МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. 2013. № 2 (12). С. 14–25.

ПОСТУПЛЕНИЯ В БИБЛИОГРАФИЧЕСКУЮ ИНФОРМАЦИОННУЮ БАЗУ МРНЦ РАМН «ЧЕРНОБЫЛЬ» В 2004 ГОДУ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2006. Т. 15, № 1/2. С. 171–180.

Прилико В.А., Петриченко А.А. СОЦИАЛЬНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ФОРМИРОВАНИИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ЗОНЫ НАБЛЮДЕНИЯ АТОМНЫХ ЭЛЕКТРОСТАНЦИЙ // Український радіологічний журн. 2014. Т. 22, № 2. С. 11–15.

Проценко Р.В., Акинъшин В.И., Попова В.С. МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ, ПОСТРАДАВШЕЙ ОТ АВАРИИ НА ЧАЭС // Медицина. 2015. Т. 3, № 1 (9). С. 63–69.

Прудило А.В., Зиматкина О.С., Усикова Н.В. СОЦИАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. 2009. № 4 (28). С. 49–50.

Рабинович Е.И., Поволоцкая С.В., Шорохова В.Б., Турдакова В.А., Егоров А.Н., Рыжова Е.Ф., Синиборова Е.А., Привалов В.А. ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ОЗЕРСКОГО ГОРОДСКОГО ОКРУГА // Вопр. радиац. безопасности. 2008. № 2. С. 61–72.

Рабинович Е.И., Поволоцкая С.В., Шорохова В.Б., Турдакова В.А., Соколова С.Н., Привалов В.А., Рыжова Е.Ф., Рыжов В.П., Егоров А.Н. РАДИАЦИОННЫЕ И НЕРАДИАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗОНЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ «МАЯК» // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48, № 2. С. 225–233.

РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧАЭС ДЛЯ СЕЛЬСКОГО И ЛЕСНОГО ХОЗЯЙСТВА. ИЗМЕНЕНИЕ УСЛОВИЙ ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ // Гражд. защита. 2007. № 4. С. 23–25.

Разводовский Ю.Е., Дукорский В.В. СОЦИАЛЬНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ СУИЦИДА В РАЙОНЕ, ПОСТРАДАВШЕМ ОТ АВАРИИ НА ЧАЭС // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. 2010. № 4 (32). С. 55–57.

Ратников А.Н., Алексахин Р.М., Кочетков И.В., Свириденко Д.Г. РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ УГОДИЙ ПОСЛЕ АВАРИЙ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС И АЭС «ФУКУСИМА-1» // Вестн. Рос. акад. сел.-хоз. наук. 2015. № 2. С. 21–24.

Ратников А.Н., Жигарева Т.Л., Попова Г.И. ВЛИЯНИЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ПОВЕДЕНИЕ ¹³⁷CS В СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЭКОСИСТЕМАХ ЮЖНЫХ РАЙОНОВ КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ // Агрехимич. вестн. 2009. № 2. С. 4–7.

Решетникова Е.М. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ РАБОТА С УЧАСТНИКАМИ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Вестн. психотерапии. 2011. № 39. С. 93–105.

- Решетняк М.В., Зыбина Н.Н., Хирманов В.Н., Фролова М.Ю.* ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 79–83.
- Рогачёва Т.В.* ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЛИЦ, ПЕРЕЖИВШИХ ЭКСТРЕМАЛЬНОЕ СОБЫТИЕ // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18, № 4. С. 344–348.
- Рогачева Т.В.* ТРАНСФОРМАЦИИ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ (НА ПРИМЕРЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА) // Психология в экономике и управлении. 2012. № 1. С. 46–56.
- Рожко А.В.* ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ И РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ЗА ПЕРИОД 1992–2008 ГГ. // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2009. № 3 (27). С. 92–96.
- Рожко А.В.* ЗАВИСИМОСТЬ РОСТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МНОГОУЗЛОВЫМ ЗОБОМ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА И ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2010. № 2 (4). С. 92–101.
- Рожко А.В.* ЗАВИСИМОСТЬ РОСТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОДНОУЗЛОВЫМ ЗОБОМ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА И ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2010. № 1 (3). С. 94–103.
- Рожко А.В.* ЗАВИСИМОСТЬ РОСТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА И ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная гигиена. 2011. Т. 4, № 1. С. 27–34.
- Рожко А.В.* ЗАВИСИМОСТЬ РОСТА ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ОТ ПОЛУЧЕННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2010. № 1. С. 49–53.
- Рожко А.В., Власова Н.Г., Чунихин Л.А., Дроздов Д.Н., Висенберг Ю.В., Лецёва С.В.* ЭМПИРИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ ДЛЯ ЦЕЛИ ЗОНИРОВАНИЯ // Пробл. здоровья и экологии. 2008. № 4 (18). С. 112–116.
- Рожко А.В., Масыкин В.Б., Власова Н.Г.* ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У НАСЕЛЕНИЯ, ОБЛУЧЕННОГО В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2008. № 4. С. 19–22.
- Рожко В.И.* ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Молодой ученый. 2015. № 2–6 (17). С. 660–663.
- Роздильская О.Н., Омеляненко Е.В., Зиновьев Е.В.* РАДОНОВЫЕ ВАННЫ И ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ В ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. 2012. № 2 (70). С. 17–20.
- Романчишин А.Ф.* КОНФЕРЕНЦИЯ ООН «ПРОЕКТ ЧЕРНОБЫЛЬ. ЖИЗНЬ В УСЛОВИЯХ РАДИАЦИИ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ: ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭРУ РЕФОРМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 2010. Т. 169, № 1. С. 132–134.
- Рудницкий В.А.* К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2009. № 2. С. 98–100.
- Рудницкий В.А.* К ВОСПРИЯТИЮ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТАМИ, ПОДВЕРГШИМИСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИИ // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2009. № 4. С. 87–91.
- Рудницкий В.А.* КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2011. № 4. С. 69–71.
- Рудницкий В.А.* КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2009. № 5. С. 95–99.
- Рудницкий В.А.* РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2009. № 6. С. 98–102.
- Рудницкий В.А.* ТИПЫ ТЕЧЕНИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2013. № 6 (81). С. 27–32.
- Рудницкий В.А.* ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ: РЕГИОНАЛЬНЫЙ АСПЕКТ // Рос. психиатрич. журн. 2009. № 2. С. 26–29.
- Рудницкий В.А., Никитина В.Б., Аксенов М.М., Гарганеева Н.П.* ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ, ПОГРАНИЧНАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ПСИХИАТРИЯ: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ // Тюмен. мед. журн. 2014. Т. 16, № 1. С. 55–59.
- Рудницкий В.А., Семке В.Я.* ОСНОВНЫЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2008. № 1. С. 128–130.
- Рудницкий В.А., Семке В.Я., Гарганеева Н.П.* НЕПСИХОТИЧЕСКИЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В СОЧЕТАНИИ С СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Рос. психиатрич. журн. 2010. № 6. С. 34–40.
- Рудницкий В.А., Счастный Е.Д., Никитина В.Б., Костин А.К., Бохан Н.А., Аксенов М.М., Гребенюк О.В., Кибардина А.С., Голощапов С.И.* ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ: ПРОБЛЕМЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РОСТА, КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, СВЯЗИ СО СМЕЖНЫМИ ПСИХИАТРИЧЕСКИМИ ДИСЦИПЛИНАМИ (КЛИНИЧЕСКОЙ, БИОЛОГИЧЕСКОЙ, СОЦИАЛЬНОЙ ПСИХИАТРИЕЙ И НАРКОЛОГИЕЙ) // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2015. № 1 (86). С. 43–50.
- Румянцева Г.М., Левина Т.М., Муравьев А.И.* СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ РАДИАЦИОННО ЗАГРЯЗНЕННЫХ И «ЧИСТЫХ» РАЙОНОВ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2010. № 1 (3). С. 104–112.

Румянцева Г.М., Левина Т.М., Чинкина О.В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС И БОЛЬНЫХ, НЕ ПОДВЕРГАВШИХСЯ ОБЛУЧЕНИЮ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2011. № 1 (5). С. 116–123.

Румянцева Г.М., Левина Т.М., Чинкина О.В. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная гигиена. 2011. Т. 4, № 2. С. 82–86.

Румянцева Г.М., Муравьев А.И. ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ АНТРОПОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ // Рос. психиатрич. журн. 2012. № 4. С. 14–18.

Румянцева Г.М., Муравьев А.И., Левина Т.М., Сидорюк О.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ И ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ, РОДИВШИХСЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная гигиена. 2010. Т. 3, № 2. С. 24–32.

Румянцева Г.М., Муравьев А.И., Левина Т.М., Сидорюк О.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ РАДИАЦИОННОЙ АВАРИИ: СТРУКТУРА, ДИНАМИКА, ФАКТОРЫ РИСКА // Радиационная гигиена. 2013. Т. 6, № 2. С. 21–26.

Румянцева Г.М., Сидорюк О.В., Левина Т.М., Степанов А.Л., Чинкина О.В., Соколова Т.Н. ДИНАМИКА ПСИХИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ РАДИАЦИОННОЙ АВАРИИ (НА ПРИМЕРЕ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ) // Рос. психиатрич. журн. 2013. № 2. С. 31–37.

Румянцева Г.М., Степанов А.Л. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 12. С. 12–17.

Румянцева Г.М., Степанов А.Л. ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ СТРЕССОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ // Рос. психиатрич. журн. 2006. № 1. С. 42–47.

Савельева-Кулик Н.А., Волгина Л.Н. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕЦЕПТИВНОЙ МУЗЫКОТЕРАПИИ И СЕЛЕКТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ПОТОМКОВ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Современ. педиатрия. 2011. № 4 (38). С. 63.

Савельева-Кулик Н.А., Смиян А.И., Мошчич А.П., Бында Т.П., Сичненко П.И., Романюк О.К., Васильева Е.Г. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СУЛЬФАТА ЦИНКА В ТЕРАПИИ ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ПОТОМКОВ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Современ. педиатрия. 2011. № 3 (37). С. 48.

Сальникова Л.Е., Фомин Д.К., Елисова Т.В., Акаева Э.А., Кузьмина Н.С., Лаптева Н.Ш., Нилова И.Н., Иофа Э.Л., Костина Л.Н., Кузнецова Г.И., Куликова Т.А., Панушкина О.Г., Рубанович А.В. ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ГЕНОТИПАМИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48, № 3. С. 303–312.

Сальникова Л.Е., Чумаченко А.Г., Веснина И.Н., Лаптева Н.Ш., Кузнецова Г.И., Абилов С.К., Рубанович А.В. АНАЛИЗ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ ЧАСТОТ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ IN VIVO И IN VITRO // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50, № 3. С. 340–344.

Сальникова Л.Е., Чумаченко А.Г., Лаптева Н.Ш., Веснина И.Н., Кузнецова Г.И., Рубанович А.В. АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ, СОПРЯЖЕННЫЕ С ПОВЫШЕННОЙ ЧАСТОТОЙ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ // Генетика. 2011. Т. 47, № 11. С. 1536–1544.

Самсонов А.Л. ЧЕРНОБЫЛЬ – ОЦЕНКИ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РИСКОВ. ОБЕСПЕЧИТЬ РАСШИРЕНИЕ МЕР, НАПРАВЛЕННЫХ НА УКРЕПЛЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАЦИИ // Экология и жизнь. 2007. № 4. С. 60–61.

Самсонова М.В., Черняев А.Л., Копылев И.Д., Чинкина С.Ю. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ПЫЛЬЮ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ // Пульмонология. 2006. № 4. С. 46–52.

Севаньяев А.В., Замулаева И.А., Михайлова Г.Ф., Пошешина О.И., Цепенко В.В., Хвостунов И.К., Голуб Е.В., Пятенко В.С., Поздышкина О.В., Верещагина А.О., Смирнова С.Г., Орлова Н.В., Саенко А.С., Паршин В.С. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕННЫХ И СТРУКТУРНЫХ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ У ЖИТЕЛЕЙ ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ РАЙОНОВ ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46, № 3. С. 315–321.

Севаньяев А.В., Михайлова Г.Ф., Потетня О.И., Цепенко В.В., Хвостунов И.К., Голуб Е.В., Пятенко В.С., Поздышкина О.В., Шепель Н.Н., Матвеев Е.Г., Боровикова М.П., Омарасхабов Н.О. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ, ПРОЖИВАЮЩИМИ НА РАДИОАКТИВНО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45, № 1. С. 5–15.

Севаньяев А.В., Паршин В.С., Михайлова Г.Ф., Хвостунов И.К., Цепенко В.В., Потетня О.И., Голуб Е.В., Пятенко В.С., Поздышкина О.В., Омарасхабов Н.О. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ С МОМЕНТА АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС НА ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ ТЕРРИТОРИЯХ ОРЛОВСКОЙ И КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТЕЙ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиационно-эпидемиол. регистра). 2006. Т. 15, № 1/2. С. 134–145.

Севбитов А.В. РОЛЬ ФАКТОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ У НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ «ЧЕРНОБЫЛЬСКОГО ФАКТОРА» // Стоматология детского возраста и профилактика. 2005. Т. 4, № 3/4. С. 25–31.

Селихова Л.Г., Коломиец А.А., Борзых О.А., Дегтярь Н.И., Герасименко Н.Д. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ // Вестн. пробл. биологии и медицины. 2014. Т. 3, № 2. С. 183–187.

Селихова Л.Г., Расин М.С., Коломиец А.А., Борзых О.А., Дегтярь Н.И. ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ // Вестн. пробл. биологии и медицины. 2013. Т. 2, № 3 (103). С. 227–230.

Семке В.Я., Рудницкий В.А., Гуткевич Е.В. ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИИ. КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2009. № 4. С. 83–87.

Семке В.Я., Рудницкий В.А., Епанчинцева Е.М., Ошаев С.А., Ветлугина Т.П., Никитина В.Б. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ИНТЕНСИВНЫХ ПСИХОТРАВМ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ (НА ПРИМЕРЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ КАТАСТРОФЫ И БОЕВОГО СТРЕССА) // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2009. № 6. С. 89–93.

Сергиенко Н.М., Петруня А.М. ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2011. № 2 (104). С. 373–386.

Серкова Л.И., Шалыпина А.В., Надежина Н.М. КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ ЛУЧЕВУЮ БОЛЕЗНЬ И ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Функциональная диагностика. 2010. № 3. С. 104–105.

Симонов А.В. ИНФОРМАЦИОННО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА НАСЕЛЕНИЯ РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ И БЕЛАРУСИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС: КОНЦЕПЦИЯ, МОДЕЛЬ, ТЕХНОЛОГИИ // Вестн. психотерапии. 2010. № 35. С. 111–122.

Синофф Г., Тиманер В., Малаховски И., Карачун Л., Шапиро С. ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: ПОПУЛЯЦИЯ РЕПАТРИАНТОВ В ИЗРАИЛЕ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 28–31.

Сипягина А.Е., Мальшев В.С., Балева Л.С., Карахан Н.М., Боровкова А.М., Казан Ю.М., Землянская З.К. ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ИЗ РЕГИОНОВ РАДИОНУКЛИДНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2014. Т. 59, № 5. С. 87–92.

Скавыш В.А. АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У МУЖЧИН, РАБОТАВШИХ НА ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Медицина труда и пром. экология. 2009. № 3. С. 25–31.

Смирнова С.Г., Орлова Н.В., Замулаева И.А., Ткаченко Н.П., Лозебной Н.И., Каплан М.А., Туманов К.А., Кащеев В.В., Иванов В.К., Саенко А.С. МОНИТОРИНГ ЧАСТОТЫ ЛИМФОЦИТОВ, МУТАНТНЫХ ПО ГЕНАМ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА, У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННЫЙ ПОСТРАДИАЦИОННЫЙ ПЕРИОД // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2012. Т. 21, № 1. С. 20–29.

Смиян А.И., Савельева-Кулик Н.А. ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАТА ЦИНКА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМОГО ИММУНИТЕТА И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫХ ДИСФУНКЦИЯХ У ДЕТЕЙ – ПОТОМКОВ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Современ. педиатрия. 2009. № 6 (28). С. 95.

Смиян А.И., Савельева-Кулик Н.А. СОСТОЯНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ ИЗ ГРУППЫ РАДИАЦИОННОГО РИСКА // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2009. Т. 54, № 5. С. 114–115.

Соколова Л.А., Теплякова О.В. ФИБРОМИАЛГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, АССОЦИИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ // Науч.-практ. ревматология. 2008. № S2. С. 154.

Соколова Л.А., Теплякова О.В., Бродовская Т.О. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Науч.-практ. ревматология. 2006. № 2. С. 112.

Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Хамидулин Т.М., Зиновьева Н.В. БАЗА ДАННЫХ ПО ОСТРЫМ ЛУЧЕВЫМ ПОРАЖЕНИЯМ ЧЕЛОВЕКА // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2013. СООБЩЕНИЕ 3. ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСТРАДИАЦИОННОЙ ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ КОСТНОМОЗГОВОМ СИНДРОМЕ, ОТЯГОЩЕННОМ ЛУЧЕВЫМИ ОЖОГАМИ ПРИ НЕРАВНОМЕРНОМ ПО ТелУ ОБЛУЧЕНИИ. Т. 58, № 6. С. 30–35.

Соловьев В.Ю., Бушманов А.Ю., Барабанова А.В., Бирюков А.П., Хамидулин Т.М. АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ПОСТРАДАВШИХ В РАДИАЦИОННЫХ ИНЦИДЕНТАХ НА ТЕРРИТОРИИ БЫВШЕГО СССР // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 1. С. 5–9.

Соловьев В.Ю., Краснюк В.И., Фаткина С.С. БАЗА ДАННЫХ ПО ОСТРЫМ ЛУЧЕВЫМ ПОРАЖЕНИЯМ ЧЕЛОВЕКА // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2014. СООБЩЕНИЕ 4. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ОТНОСИТЕЛЬНО РАВНОМЕРНОМ АВАРИЙНОМ ОБЛУЧЕНИИ. Т. 59, № 4. С. 32–40.

Соловьев В.Ю., Нугис В.Ю., Хамидулин Т.М., Краснюк В.И. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ // Medline.ru. 2011. Т. 12, № 2. С. 420–430.

Сосновский С.В., Нестеренко О.Н. ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2008. № 1. С. 11–18.

Сотникова Н.А., Панов А.В. ОБОСНОВАНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ УГОДИЙ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2015. Т. 24, № 3. С. 71–83.

Сотникова Н.А., Панов А.В., Курбаков Д.Н. АГРОХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВЕДЕНИЯ КОРМОПРОИЗВОДСТВА НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ // Кормопроизводство. 2015. № 8. С. 44–48.

Спиридонов С.И., Алексахин Р.М., Фесенко С.В., Санжарова Н.И. ЧЕРНОБЫЛЬ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА // Радиационная биология. Радиозэкология. 2007. Т. 47, № 2. С. 196–203.

Стакан Т.А., Саливончик А.П., Шевченко Н.И. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2009. № 2. С. 121–125.

Степаненко В.Ф., Сковрцов В.Г., Иванников А.И., Дубов Д.В., Цыб А.Ф. МЕТОДЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ ДОЗИМЕТРИИ В ПРОБЛЕМЕ ОЦЕНКИ ПОСЛЕДСТВИЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМЫХ РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, № 1. С. 168–177.

Суворова Л.А., Нугис В.Ю. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА В МАЛЫХ ДОЗАХ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009. Т. 54, № 5. С. 42–48.

Суин П.А., Земляничков Д.А. О ПРОФИЛАКТИКЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ, НАХОДЯЩИХСЯ В ЗОНЕ РАДИАЦИОННОЙ ОПАСНОСТИ // Вестн. современ. клинич. медицины. 2014. Т. 7, № 4. С. 37–41.

Сусков И.И., Агаджанян А.В., Кузьмина Н.С., Елисова Т.В., Иофа Э.Л., Нилова И.Н., Акаева Э.А., Кузнецова Г.И., Рубанович А.В., Цховребова Л.В., Балева Л.С., Ситягина А.Е. ПРОБЛЕМА ТРАНСГЕНЕРАЦИОННОГО ФЕНОМЕНА ГЕНОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46, № 4. С. 466–474.

Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С., Агаджанян А.В., Рубанович А.В. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРАНСГЕНЕРАЦИОННОЙ ГЕНОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ У ДЕТЕЙ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС (ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ) // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48, № 3. С. 278–286.

Сушкевич А.Г., Петров А.В. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПО КЛАССУ «ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ» В КОГОРТЕ ЛИКВИДАТОРОВ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2007. Т. 52, № 1. С. 35–42.

Сушко С.Н., Гончаров С.В., Пузан А.Д. ФОРМИРОВАНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ И ИНТОКСИКАЦИИ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ // Микроэлементы в медицине. 2015. Т. 16, № 2. С. 37–41.

Таращенко Ю.М., Болгов М.Ю., Иванова О.М., Герасименко В.Б., Бойко З.Н. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Междунар. эндокринологич. журн. 2015. № 3 (67). С. 133–139.

Тегза В.Ю., Резункова О.П., Корытова Л.И. КРАЙНЕ ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТРАДАВШИХ ПРИ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2012. № 1 (37). С. 224–227.

Телкова И.Л. ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ СПУСТЯ 25 ЛЕТ. КЛИНИКО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11, № 3. С. 62–69.

Телкова И.Л., Внушинская М.А., Каплиевич Л.В. ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ПО ДАННЫМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 5. С. 180–185.

Теплякова О.В. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ ГОЛОВЫ И МОЗГА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС; ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА // Урал. мед. журн. 2009. № 3. С. 143–148.

Теплякова О.В. ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ И ВЛИЯНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА НА ОТДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ // Урал. мед. журн. 2009. № 4. С. 114–121.

Теплякова О.В., Бродовская Т.О. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ОТДАЛЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2009. Т. 10, № 4. С. 68–76.

Теплякова О.В., Соколова И.В., Соколова Л.А. ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, СТРАДАЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА // Науч.-практ. ревматология. 2006. № 2. С. 115.

Теплякова О.В., Соколова Л.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ЛОКУСА КОНТРОЛЯ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО СУСТАВНОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Науч.-практ. ревматология. 2008. № S2. С. 160.

Теплякова О.В., Соколова Л.А. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БОЛЕЗНЕЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ // Науч.-практ. ревматология. 2008. № 2. С. 21–26.

Теплякова О.В., Чернов В.И., Лишманов Ю.Б. ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД И ВЛИЯНИЯ СУСТАВНОГО СИНДРОМА НА ОСНОВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ИХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2007. Т. 52, № 5. С. 19–25.

Теплякова О.В., Чернов В.И., Лишманов Ю.Б. ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ, СВЯЗЬ С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ // Сиб. мед. журн. 2007. Т. 22, № 1. С. 69–73.

Тимченко О.И., Линчак О.В., Процюк О.В., Полька Е.А., Бенедичук Ю.В., Маринич А.В. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54, № 5. С. 507.

Титов И.Е., Шубина О.А., Кречетников В.В., Нуштаев С.Н. БАЗА ДАННЫХ РАДИАЦИОННОГО МОНИТОРИНГА НА ТЕРРИТОРИЯХ, ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Молодой ученый. 2015. № 23 (103). С. 412–415.

Титов И.Е., Шубина О.А., Санжарова Н.И., Жигарева Т.Л., Кузнецов В.К. АПРОБАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ РЕАБИЛИТАЦИИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ УГОДИЙ С ВЫСОКИМИ УРОВНЯМИ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ, ВРЕМЕННО ВЫВЕДЕННЫХ ИЗ ЗЕМЛЕПОЛЬЗОВАНИЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2012. Т. 21, № 2. С. 33–38.

Титов И.Е., Шубина О.А., Спиринов Е.В. РЕАБИЛИТАЦИЯ РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ УГОДИЙ, ВЫВЕДЕННЫХ ИЗ ЗЕМЛЕПОЛЬЗОВАНИЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Агробиохимический вестн. 2012. № 3. С. 28–30.

Тихомиров А.А., Говорун М.И. ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ЖИВОТНЫХ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У ЧЕЛОВЕКА // Бюл. Гос. Никитского ботанич. сада. 2015. № 114. С. 31–38.

Толстанов О.К. РОЛЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ДАУНА ЗА 2000–2008 ГОДА // Морфология. 2009. Т. III, № 3. С. 120–125.

Тронько Н.Д., Олейник В.А., Пастер И.П., Терещенко В.П., Деревянко А.А., Чайковская Л.В., Шпак В.М., Замотаева Г.А., Терехова Г.Н., Однолько Т.А. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ УЧАСТНИКОВ СОВМЕСТНОГО НАУЧНОГО УКРАИНСКО-АМЕРИКАНСКОГО ТИРЕОИДНОГО ПРОЕКТА // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2009. № 2. С. 59–67.

Трофимец Л.Н. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ГЕОЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В МЕЖДУРЕЧЬЕ ВЕРХНЕЙ ОКИ – ДОНА – ДНЕПРА В ПРЕДЕЛАХ ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ В ПОСЛЕЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ПЕРИОД // Пробл. региональной экологии. 2010. № 3. С. 16–26.

Трофимец Л.Н., Тарасов А.В. ОСОБЕННОСТИ ЧЕРНОБЫЛЬСКИХ ВЫПАДЕНИЙ И ГЕОГРАФИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ // Учен. записки Орлов. гос. ун-та. Сер.: Естествен., техн. и мед. науки. 2010. № 2. С. 230–241.

Тужов А.Р., Клеева Н.А. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЛИЦ, ЭВАКУИРОВАННЫХ ИЗ 30-КМ ЗОНЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, В 1988–2008 ГОДАХ // Медицина экстремальных ситуаций. 2012. № 4 (42). С. 57–64.

Ушал И.Э., Дрыгина Л.Б., Никифорова И.Д., Шантырь И.И., Яковлева М.В. ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА С УРОВНЕМ ОСТЕОТРОПНЫХ И КАЛЬЦИЙ-РЕГУЛИРУЮЩИХ ГОРМОНОВ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 88–92.

Ушал И.Э., Шантырь И.И. ПРИМЕНЕНИЕ БИОЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА В РАМКАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, СТРАДАЮЩИХ ОСТЕОПЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ // Клинич. лаб. диагностика. 2011. № 10. С. 32–33.

Ушал И.Э., Шантырь И.И. ПРИМЕНЕНИЕ БИОЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА В РАМКАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, СТРАДАЮЩИХ ОСТЕОПЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ // Клинич. лаб. диагностика. 2011. № 10. С. 40–41.

Ушал И.Э., Шантырь И.И., Яковлева М.В. ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЭЛЕМЕНТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТОДОМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Клинико-лабораторный консилуим. 2013. № 1 (45). С. 19–22.

Ушал И.Э., Яковлева М.В., Власенко М.А., Макарова Н.В., Шантырь И.И. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ВОЛОС УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС МЕТОДОМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ // Микроэлементы в медицине. 2008. Т. 9, № 1/2. С. 40–41.

Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. ОБЪЕДИНЕННЫЙ (ROOLED) АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ГЕННЫХ ПЕРЕСТРОЕК RET/PTC В СПОНТАННЫХ И РАДИОГЕННЫХ ПАПИЛЛЯРНЫХ КАРЦИНОМАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Радиационная биология. Радиэкология. 2015. Т. 55, № 4. С. 355.

Федирко П.А., Бабенко Т.Ф. РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗА В КОГОРТЕ РАДИАЦИОННО ОБЛУЧЕННЫХ ВНУТРИУТРОБНО ЛИЦ // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2013. № 1 (115). С. 22–29.

Федирко П.А., Кадошников И.В. ЦВЕТОРАЗЛИЧЕНИЕ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ РАДИАЦИОННО ОБЛУЧЕННЫХ ЛИЦ // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2011. № 2 (104). С. 525–529.

Федорковская Б.О., Кириллова Л.Г. ОТДЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В СЕМЬЯХ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Український вісник психоневрології. 2012. Т. 20, № 1 (70). С. 24–26.

Федорова Т.Н., Саранин Е.К., Курганов А.А., Платонов И.Г. РАДИОАКТИВНОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ ЗЕМЕЛЬ И СЕЛЬХОЗУГОДИЙ В АПК РОССИИ. СООБЩЕНИЕ II. РАДИАЦИОННОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ, СВЯЗАННОЕ С АВАРИЙНЫМ ВЫБРОСОМ РАДИОНУКЛИДОВ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // АгроЭкоИнфо. 2007. № 1. С. 12.

Федотов В.П., Дюдюн А.Д., Горбунцов В.В., Семенуха К.В., Баишаков Д.Г. ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ОНИХОМИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ДРУГОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ // Укр. журн. дерматологии, венерологии, косметологии. 2010. № 2 (37). С. 071–076.

Хазиев В.В., Штандель С.А., Караченцев Ю.И. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕЕ ДИНАМИКУ // Пробл. эндокринологии. 2008. Т. 54, № 4. С. 18–21.

Харченко В.П., Щербенко О.И. УРОКИ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ // Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагностики. 2010. Т. 4, № 10. С. 8.

Ходулева С.А., Козарезова Т.И. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ У ДЕТЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ // Гематология и трансфузиология. 2005. Т. 50, № 2. С. 25–28.

Холодова Н.Б., Жаворонкова Л.А., Рыжов Б.Н., Кузнецова Г.Д. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ПРОЯВЛЕНИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ МАЛЫМИ ДОЗАМИ // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20, № 4. С. 48–55.

Хомяков Н.Н. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ НА ОСНОВЕ ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДОЗЫ ВНЕШНЕГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОЙ УЧАСТНИКОМ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Технологии гражд. безопасности. 2009. Т. 6, № 3/4. С. 150–158.

Хрисанфов С.А. АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН СМЕРТИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ // Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагностики. 2008. Т. 1, № 8. С. 24.

Цыб А.Ф., Иванов В.К. К ПОЛУВЕКОВОМУ ЮБИЛЕЮ ЖУРНАЛА. РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕРНОБЫЛЯ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2006. Т. 51, № 1. С. 18–27.

- Цыб А.Ф., Иванов В.К., Бирюков А.П.* ВОЗМОЖНОСТИ РАДИАЦИОННОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ПРИ РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2008. Т. 17, № 2. С. 50–62.
- Цыб А.Ф., Ляско Л.И., Сушкевич А.Г., Воронцова Е.В., Артамонова Ю.З.* ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИСТРЕССОВЫХ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2006. Т. 51, № 3. С. 45–48.
- Цыгановский А.М., Корсаков А.В.* ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ЮНОШЕЙ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ НА РАДИОАКТИВНУЮ И ТОКСИКО-ХИМИЧЕСКУЮ ЗАГРЯЗНЕННОСТЬ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ // Medline.ru. 2008. Т. 9, № 1. С. 63–72.
- Чеботина М.Я., Пономарева Р.П., Щербакова Л.М.* НОВЫЙ СПОСОБ ОЦЕНКИ ОПАСНОСТИ ТЕРРИТОРИЙ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ ПЛУТОНИЕМ ОТ АВАРИЙНЫХ ВЫПАДЕНИЙ ЧАЭС // Экологич. системы и приборы. 2013. № 4. С. 8–12.
- Чекин С.Ю., Кащеев В.В., Туманов К.А.* ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ: ОЦЕНКА РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ // Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра). 2006. Т. 15, № 3/4. С. 174–181.
- ЧЕРНОБЫЛЬ: МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧАЭС* // Гражд. защита. 2007. № 7. С. 43–45.
- Чешик А.А.* ТКАНЕВЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) // Пробл. здоровья и экологии. 2014. № 1 (39). С. 32–37.
- Чешик А.А., Веялкин И.В., Надыров Э.А.* РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КРОВИ У РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО В РЕЗУЛЬТАТЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС // Пробл. здоровья и экологии. 2015. № 2 (44). С. 78–81.
- Чешик И.А., Шестерина Е.К., Коваленко В.В., Мельник В.А.* КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОСТОЯННО ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОДОЗОВОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ, КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИХ ЗДОРОВЬЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) // Пробл. здоровья и экологии. 2010. № 1 (23). С. 31–36.
- Чикина С.Ю., Мецержакова Н.Н., Черняк А.В., Белевский А.С., Чучалин А.Г.* ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ // Пульмонология. 2008. № 4. С. 19–25.
- Чикина С.Ю., Мецержакова Н.Н., Черняк А.В., Белевский А.С., Чучалин А.Г.* ЭФФЕКТЫ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ // Вестн. современ. клинич. медицины. 2008. Т. 1, № 1. С. 53а–60.
- Чиркин А.А., Балаева-Тихомирова О.М., Данченко Е.О., Степанова Н.А.* СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА У ЛИКВИДАТОРОВ И ВОИНОВ-ИНТЕРНАЦИОНАЛИСТОВ // Учен. записки УО ВГУ им. П.М. Машерова. 2008. Т. 7. С. 278–294.
- Чунихин Л.А., Бортновский В.Н., Лабуда А.А.* ОСНОВА ДЛЯ СОСТАВЛЕНИЯ ТЕМАТИЧЕСКИХ КАРТ РАДОНОВОГО ПОТЕНЦИАЛА НА ТЕРРИТОРИИ ГОМЕЛЬСКОЙ И МОГИЛЁВСКОЙ ОБЛАСТЕЙ // Пробл. здоровья и экологии. 2015. № 2 (44). С. 86–90.
- Шалаяпина А.* СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ // Врач. 2009. № 4. С. 58–59.
- Шалаяпина А.В.* СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ ЛУЧЕВУЮ БОЛЕЗНЬ, И У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2007. Т. 52, № 6. С. 21–28.
- Шантырь И.И., Яковлева М.В., Ушал И.Э., Власенко М.А.* МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, ПРОЖИВАЮЩИХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2008. № 2. С. 23–28.
- Шатино С.М.* ВОЗВРАЩАЯСЬ К ЧЕРНОБЫЛЮ: АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОГО РЕГИСТРА В ИЗРАИЛЕ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2015. № 2. С. 45–53.
- Шарыгин В.Л., Пулатова М.К., Сипягина А.Е., Балева Л.С.* ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАГНИТНОРЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ПРИ СИСТЕМНОМ АНАЛИЗЕ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ / РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА // Радиационная биология. Радиозоология. 2013. Т. 53, № 2. С. 151.
- Шафиков А.М.* РАДИАЦИОННЫЕ РИСКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ: ПОНЯТИЕ, ВИДЫ И СПОСОБЫ ЗАЩИТЫ // Вестн. Юж.-Урал. гос. ун-та. Сер.: Право. 2011. № 6 (223). С. 84–87.
- Шафранский И.Л., Ильин Л.А., Туков А.Р., Рождественский Л.М.* СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ – ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009. Т. 54, № 2. С. 32–37.
- Шафранский И.Л., Рождественский Л.М., Туков А.Р.* ОТВЕТ НА ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ В. ОБЕСНЮКА «АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТРАКТОВКА РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА РАДИАЦИОННОГО РИСКА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС» // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2010. Т. 55, № 2. С. 64.
- Шилова К.В., Кадука М.В., Шутов В.Н.* ДИНАМИКА РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Радиационная гигиена. 2009. Т. 2, № 4. С. 23–26.
- Шинкарев С.М., Гаврилин Ю.И., Андросова А.А.* УЧЕТ ВКЛАДА ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ ИНКОРПОРИРОВАННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ ЦЕЗИЯ ПРИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОМЕТРИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖИТЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ РАДИОАКТИВНОГО ЙОДА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННОЙ АВАРИИ НА АЭС // Саратов. науч.-мед. журн. 2014. Т. 10, № 4. С. 800–804.
- Шинкаркина А.П., Абросимов А.Ю., Лушиков Е.Ф., Конова М.В., Петухова Н.С., Степаненко В.Ф., Томас Д.А., Цыб А.Ф.* МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПРОЕКТ «ЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ БАНК ТКАНЕЙ»: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011. Т. 56, № 6. С. 30–41.

- Широкова Е.Б., Талалаева Т.Г.* ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ПО ДАННЫМ МЕДИКО-ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО РЕГИСТРА МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ // Альманах клинич. медицины. 2009. № 21. С. 26–31.
- Ширяева Л.В., Шахтарин В.В., Боровикова М.П., Симакова Г.М., Цыб А.Ф.* ПРИМЕНЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЙОДА И СЕЛЕНА В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЙОДДЕФИЦИТНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ // Эффективная фармакотерапия. 2009. № 5. С. 42–45.
- Шишкина Л.И., Хожжаинов А.Ю., Корнилов А.С., Борисов В.А.* «ТУЛЬСКИЙ ЧЕРНОБЫЛЬ», ДВАДЦАТЬ ЛЕТ СПУСТЯ // Здоровье населения и среда обитания. 2006. № 4. С. 24–26.
- Шкрябай В.И., Квартатцхелия Т.С., Гиоргадзе Г.Б.* ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ У ЛИКВИДАТОРОВ ЧАЭС // Аллергология и иммунология. 2007. Т. 8, № 1. С. 178.
- Шляхова Н.В.* СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ОТПЦОВ–ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС, НА ЗАВЕРШАЮЩЕМ ЭТАПЕ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ // Український радіологічний журн. 2009. Т. 17, № 1. С. 86–89.
- Штанбель С.А., Барилляк И.Р., Хазиев В.В., Гонкалова И.В.* ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИХ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В ПОПУЛЯЦИИ // Экологич. генетика. 2010. Т. VIII, № 1. С. 42–49.
- Шубик В.М.* СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ У ЛИКВИДАТОРОВ РАЗЛИЧНЫХ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ // Радиационная гигиена. 2010. Т. 3, № 1. С. 10–16.
- Шубик В.М., Алишев Н.В., Драбкин Б.А., Баранова О.В., Королева Т.М., Пучкова Е.И.* ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТРЕСС – ИММУНИТЕТ – ЗДОРОВЬЕ. СООБЩЕНИЕ 1. РАДИАЦИЯ – СТРЕСС – ИММУНИТЕТ – ЗДОРОВЬЕ У ВЕТЕРАНОВ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ ОСОБОГО РИСКА // Радиационная гигиена. 2012. Т. 5, № 3. С. 38–47.
- Шубик В.М., Квасова М.Д., Королева Т.М.* СОСТОЯНИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ // Офтальмологич. ведомости. 2009. Т. 2, № 2. С. 21–24.
- Шубина О.А., Титов И.Е., Кречетников В.В., Карпенко Е.И.* КРАТКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ПАСПОРТИЗАЦИИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ, ПОСТРАДАВШИХ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС // Междунар. науч.-исслед. журн. 2015. № 11–3 (42). С. 99–103.
- Яковлева И.Н., Балева Л.С.* ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2006. Т. 5, № 1. С. 22–31.
- Яненко В.М.* МЕДИКО-КИБЕРНЕТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАТОЛОГИЙ И РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА: ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПОСТРАДИАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛИКВИДАТОРОВ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС // Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7, № 3. С. 456.
- Яргин С.В.* К ВОПРОСУ О ЗАВЫШЕННОЙ ОЦЕНКЕ МЕДИЦИНСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС: ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011. Т. 56, № 5. С. 74–79.
- Яргин С.В.* ЛЕСНЫЕ ПОЖАРЫ В РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ЗОНАХ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011. Т. 56, № 3. С. 69–73.
- Яргин С.В.* О ЗАВЫШЕННОЙ ОЦЕНКЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ РАДИОАКТИВНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ ПРИ АВАРИИ НА ЧАЭС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2010. Т. 55, № 2. С. 65–69.
- Яргин С.В.* О РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ МУТАЦИЯХ: ОТВЕТ Ю.Е. ДУБРОВЕ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2014. Т. 59, № 4. С. 73–77.
- Яргин С.В.* ПРЕУВЕЛИЧЕННАЯ ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПОВЫШЕНИЯ РАДИАЦИОННОГО ФОНА // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2008. Т. 53, № 3, С. 17–22.
- Яцкевич О.Я.* ОСОБЕННОСТИ УЛЬЦЕРОГЕНЕЗА У ПОТЕРПЕВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС С КОМОРБИДНЫМИ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ // Укр. терапевт. журн. 2013. № 2 (37). С. 065–070.
- Яцкевич О.Я., Абрагамович О.О.* ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПОТЕРПЕВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС, С КОМОРБИДНЫМИ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ // Медицина транспорта Украины. 2013. № 2 (46). С. 042–050.
- Яцкевич О.Я., Абрагамович О.О.* ПЕПТИЧЕСКАЯ ЯЗВА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ У ПОТЕРПЕВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭНДО И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ // Современ. гастроэнтерология. 2013. № 5 (73). С. 38–48.
- Rosina Y., Vranova Ya., Kvashnak E., Shuta D., Kostrgun T., Navratil L., Sabol Y., Gon Z., Drabova D.* ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА И АВАРИЯ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС – 25 ЛЕТ СПУСТЯ // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2011. № 1 (5). С. 55–62.