

**СИБИРСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ  
(иркутск)**

---

**5**

**май**

**2015**



**Иркутск**

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

### Редакция «Сибирского медицинского журнала» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанной на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 14 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде рукопись статьи представляется на дискете, CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: **sibmedjur@mail.ru** в формате rtf (в разделе «тема» письма указывается ФИО автора, город и первые слова названия работы). Таблиц должно быть не более 3-4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным. Иллюстрации выполняются в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата \*.jpg, \*.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице рукописи должна быть подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице рукописи должны быть подписи всех авторов. К рукописи прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). Обязательно прилагается почтовый конверт с маркой.

Титульный лист (первая страница) включает на русском и английском языках: **название** работы, **инициалы и фамилии авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием инициалов, фамилии, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно содержать не менее 400-500 слов, кратко отражать цель, методы, важнейшие результаты исследования с ключевыми числовыми данными. Резюме завершают **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. В конце приводятся контактные данные авторов, почтовый и электронный адрес, телефон и электронная почта, а также полные фамилии, имена, отчества, должности, ученые степени и звания всех авторов.

Объём оригинальных статей не должен превышать 8 страниц, научного обзора литературы — 12 страниц, казуистических сообщений — 1,5 страницы, аннотаций диссертаций — 0,5 страницы.

**Структура оригинальной статьи включает:** **введение** — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; **материалы и методы** — приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных и программные продукты. **Результаты** следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В **обсуждении** выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

**Библиография.** Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 60 источников. Библиографическое описание литературных источников к статье даётся в соответствии с ГОСТом 7.0.5-2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

Работа должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены.

Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать работы. Ответственность за содержание статьи и интерпретацию полученных данных несёт автор.

Иркутский государственный медицинский университет  
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Бурятский государственный университет  
Монгольский государственный медицинский университет

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

---

№ 5

май

2015

ТОМ 136

**Редакционная коллегия:**

**Главный редактор** А.А. Майборода, проф., д.б.н.

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых, проф., д.м.н.  
А.Н. Калягин, проф., д.м.н.  
Ю.В. Зобнин, доц., к.м.н.

Члены редколлегии: А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.  
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.  
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.  
Л.Н. Геллер, проф., д.ф.н.  
В.И. Злобин, проф., д.м.н.  
Л.П. Игнатъева, проф., д.б.н.  
Г.Н. Ковальская, проф. д.ф.н.  
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.  
И.В. Малов, проф., д.м.н.  
В.М. Минович, д.ф.н.  
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.  
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.  
В.С. Рукавишников, проф., д.м.н.  
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.  
Л.А. Усов, проф., д.м.н.  
Е.В. Шевченко, проф., д.б.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

---

Научно-практический рецензируемый журнал

Основан в 1994 г.  
8 номеров в год

Иркутск

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» издается Иркутским государственным медицинским университетом. Соучредителями научно-практического журнала при его создании в 1994 году были Алтайский и Красноярский медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2004 года журнал выходит с регулярностью восемь номеров в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессора А.В. Щербатых и А.Н. Калягин, доцент Ю.В. Зобнин.

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Дискуссия», «Юбилейные даты». Публикуются реферативные сообщения о защищенных диссертациях, аннотации и рецензии монографических изданий, информационные сообщения о состоявшихся научных форумах.

Редакционная коллегия и совет журнала выражают надежду, что публикуемые материалы будут интересны для научных работников и практических врачей и приглашают их к сотрудничеству.

В 2015 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 2400 руб., при превышении этого объема взимается плата 300 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2015 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 25401000000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч. 20346U95880) доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции оплата) за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

### Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».  
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу только простыми письмами.

E-mail: [sibmedjur@mail.ru](mailto:sibmedjur@mail.ru)

Телефоны редакции:  
(3952) 70-86-61, 70-37-22, 24-36-61

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н. (Красноярск)	В.В. Шпрах, проф., д.м.н. (Иркутск)
А.В. Говорин, проф., д.м.н. (Чита)	G. Besson, Prof., PhD, MD (Франция)
Е.Г. Григорьев, проф., д.м.н. (Иркутск)	J.J. Rambeaud, Prof., PhD, MD (Франция)
С.М. Николаев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	G. Vijayaraghavan, Prof., PhD, MD (Индия)
В.Е. Хитрихеев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	Y. Yang, Prof., PhD, MD (Китай)
С.В. Шойко, д.э.н. (Иркутск)	B.F. Yang, Prof., PhD, MD (Китай)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).

Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки»  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)  
и на сайте «Сибирский медицинский журнал (Иркутск)»  
[sibir.elpub.ru](http://sibir.elpub.ru)

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» с 2002 г. входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук».

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.  
Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

## СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (сообщение 6). Нейроэндокринные опухоли желчного пузыря и внепеченочных желчных путей	5
Малов С.И. Полиморфизм генов цитокинов и его клиническое значение при вирусных гепатитах	10
Цыреторова С.С., Бардымова Т.П., Протасов К.В., Донирова О.С., Мистяков М.В. Этнические особенности сахарного диабета и ишемической болезни сердца	15

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ершов А.В., Долгих В.Т. Компаратмент-синдром при экспериментальном остром деструктивном панкреатите	22
Назаров В.М., Смолянинов К.А., Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Демин И.И., Татаринцев П.Б. Различные типы коррекции вторичной митральной недостаточности при аортальных пороках (опорное кольцо vs шовная аннулопластика), 10-летние отдаленные результаты	27
Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Клинико-anamнестические и лабораторные особенности у детей групп риска по формированию бронхиальной астмы	31
Овчинников А.В., Ширах В.В. Особенности изменений биоэлектрической активности головного мозга у больных с неврологическими формами гепатолентикулярной дегенерации	34
Бородашкина С.Ю., Протасов К.В., Подкаменный В.А. Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений коронарного шунтирования на «работающем сердце»	38
Анкудинов А.С., Калягин А.Н., Колбасеева О.В. Галектин-3 и предсердный натрийуретический пептид: диагностические и прогностические возможности у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и остеоартрозом коленных суставов	43
Куликов Л.К., Смирнов А.А., Привалов Ю.А., Соботович В.Ф. Планиметрические показатели – критерий эффективности лечения инфицированных хронических ран препаратами, содержащими биологически активные вещества	47
Каукова А.Н., Белякова Н.А., Миллер Д.А., Васюткова О.А. Состояние микроциркуляции и факторы, влияющие на неё у больных гипертонической болезнью	50
Щербатых А.В., Леонова З.А., Шмаков Д.А. Изучение активности щелочной фосфатазы в стенке желчного пузыря при желчнокаменной болезни	53
Савельева И.В., Баринев С.В., Красникова Е.П., Долгих В.Т. Состояние системы гемостаза у родильниц после тяжелой преэклампсии	56
Иванова О.Н., Устюжина Т.В., Скоринова Т.С. Особенности течения хронической болезни почек у детей	59
Куляшова А.В., Каганова Т.И. Диагностика абдоминального ожирения и его осложнений у подростков в Самаре	61
Маруева Н.А., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Ширинов Ю.А., Гольтваница Г.А., Крицкая Ю.А. Структура и фармакотерапия эпилепсии при ремиссии приступов у детей в Забайкальском крае	65
Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Факторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности	69
Голуб И.Е., Сорокина Л.В., Новиков А.Ю., Изотова И.И. Тотальная внутривенная анестезия с использованием антирефлексивной интубационной трубки Первака при операциях на щитовидной железе	73
Алексеевич Г.Ю., Родиков М.В., Петрова М.М., Еремина О.В., Алексеевич Г.В. Сравнительная оценка тяжести когнитивной дисфункции у больных с ишемической болезнью сердца после аорто-коронарного шунтирования в зависимости от способа оперативного вмешательства	77
Некипелова А.В., Кулиненко Ж.Г., Якубович А.И., Салдамаева Л.С. Нутрицевтивная поддержка больных псориазом с применением полиненасыщенных жирных кислот омега-3	81

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Золотарев П.Н., Краснова Н.Н. Мнение сотрудников с высшим образованием как критерий оценки качества работы клинико-диагностических лабораторий	85
Карташев В.Н., Трибунский С.И., Колядо В.Б., Колядо Е.В., Леценко В.А. Поэтапная реорганизация первичной медико-санитарной помощи и переход к системе врача общей практики в условиях сельского муниципально-го района	88
Попов Е.А., Геллер Л.Н., Крупская Т.С., Гвак Г.В. Оптимизация фармацевтической помощи больным ювенильным идиопатическим артритом на госпитальном этапе	91
Геллер Л.Н., Черкашина О.А., Охремчук Л.В., Нечаева Е.В. Фармацевтическая помощь: обоснование и определение. Организация фармацевтической помощи пациентам с хроническим панкреатитом на госпитальном этапе (сообщение 1)	94

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Куренкова Г.В., Лемешевская Е.П. Гигиеническая характеристика условий труда в подземных сооружениях и их влияние на здоровье работников	98
Тармаева И.Ю., Ефимова Н.В., Ханхареев С.С., Богданова О.Г. Оценка риска здоровью обучающихся общеобразовательных учреждений, обусловленного факторами среды обитания	105

Амгалан Г., Погорелова И.Г. Сравнительная интегральная оценка факторов образовательной среды городских и сельских школ Монголии .....	108
Норов Б., Игнатъева Л.П., Палам Э. Оценка взаимосвязи избыточной массы тела и потребления алкоголя среди взрослого населения Монголии .....	111

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Корнопольцева Т.В., Кащенко Н.И., Петров Е.В., Архипова Э.В., Мондодоев А.Г. Тиреотон – новое средство растительного происхождения для коррекции нарушений функций щитовидной железы .....	115
Торопова А.А., Лемза С.В., Разуваева Я.Г., Гуляев С.М., Ажунова Т.А. Влияние растительной композиции на окислительный стресс у белых крыс при неалкогольной жировой болезни печени .....	117
Свиридов И.В., Хобракова В.Б., Шантанова Л.Н. Иммунокорригирующее действие сухого экстракта серпухи васильковой .....	120
Батуева Ю.А., Торопова А.А., Мондодоев А.Г., Шантанова Л.Н. Мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие комплексного растительного средства «Литофит» в тест-системах <i>in vitro</i> .....	122
Горячкина Е.Г., Буинов М.В., Дударева Л.В., Федосеева Г.М. Состав эфирного масла <i>Solidago daurica Kitag.</i> Восточно-Сибирского региона .....	124

#### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Белобородов В.А., Пинский С.Б., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В., Маточкин В.В. Редкие клинические наблюдения нейроэндокринных опухолей пищевода .....	127
---	-----

#### ПЕДАГОГИКА

Изатулин В.Г., Калягин А.Н., Карабинская О.А. Психофизиологические свойства личности и их влияние на процесс адаптации студентов к образовательной среде .....	130
Калягин А.Н., Жукова Е.В., Погорелова И.Г., Варавко Ю.О. Психологические особенности и типология личности студента медицинского вуза .....	132

#### ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

Окладников В.И. К вопросу о духовном диагнозе в медицине .....	136
--	-----

#### СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Блохина Н.Н. Святитель Московский Филарет и «Институт сердобольных вдов» .....	139
--	-----

#### РЕЦЕНЗИИ

Горяев Ю.А., Казанцева Н.Ю. Рецензия на монографию Ю.И. Гринштейна, В.В. Шабалина «Артериальная гипертония» (Красноярск, 2015) .....	144
--	-----



# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А., БАТОРОВЕВ Ю.К., ДВОРНИЧЕНКО В.В. – 2015  
УДК 616.36-006.4

## НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (СООБЩЕНИЕ 6). НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Семен Борисович Пинский<sup>1</sup>, Владимир Анатольевич Белобородов<sup>1</sup>,  
Юрий Климентьевич Батороев<sup>2</sup>, Виктория Владимировна Дворниченко<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** В представленной статье описаны современные литературные данные относительно заболеваемости нейроэндокринными неоплазиями желчного пузыря и внепеченочных желчевыводящих путей. Приведена современная классификация этой патологии. Описаны известные клинические проявления, возможности современных методов диагностики этих заболеваний. Кроме того, приведены сведения об основных принципах лечения и прогнозе при нейроэндокринной патологии.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, желчный пузырь, внепеченочные желчные протоки, смешанная аденонейроэндокринная карцинома, карциноид.

## GASTROINTESTINAL NEUROENDOCRINE TUMORS (REPORT 6). NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE GALLBLADDER AND EXTRAHEPATIC BILE DUCTS

S.B. Pinsky<sup>1</sup>, V.A. Beloborodov<sup>1</sup>, J.K. Batoroev<sup>2</sup>, V.V. Dvornichenko<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk State Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** In the present article modern literary data on incidence of neuroendocrine neoplasia of gall bladder and extra hepatic bile-excreting ways is described. The modern classifications of this pathology is presented. The known clinical manifestations, possibilities of modern methods of diagnosis of these diseases are described. Besides, data on the basic principles of treatment and the forecast in neuroendocrine pathology are provided.

**Key words:** neuroendocrine tumors, gallbladder, extrahepatic bile ducts.

### Эпидемиология

Злокачественные опухоли желчного пузыря (ЖП) и внепеченочных желчных путей (ВЖП), которые в 80-90% представлены аденокарциномами, занимают 5-6 место или около 4% в структуре всех злокачественных опухолей органов пищеварительного тракта. По данным исследовательской программы SEER Национального института рака в США с 1985 по 2005 гг. рак ЖП составлял 0,9 на 100 000 у мужчин и 1,6 на 100 000 у женщин (соответственно 0,16% и 0,39%) от всех случаев рака у мужчин и женщин [17]. Считается, что это заболевание чаще встречается в странах с высокой распространенностью желчнокаменной болезни.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) ЖП и ВЖП встречаются очень редко среди других новообразований этой локализации. В серии из 8305 случаев карциноидов различных локализаций, только в 19 (0,2%) они обнаружены в ЖП и в 1 (0,01%) – в ВЖП [35]. По сводным данным программы SEER было выявлено 221 случай карциноидной опухоли и мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы ЖП и ВЖП [4].

В доступной отечественной литературе мы не встретили сообщений, посвященных НЭО этой локализации. Рак желчевыводящей системы считается редким заболеванием для России (1-5 случаев на 100 000 жителей). На фоне значительного количества выполняемых в общехирургических учреждениях оперативных вмешательств по поводу острых и хронических заболеваний билиарной системы и выявляемых при этом злокачественных новообразований, частота диагностики НЭО, надо полагать, не соответствует реальной действительности. Это обусловлено недостаточной информированностью практических врачей о клинической картине заболевания, и что особенно важно, трудностями морфологической верификации диагноза в связи с низкой доступностью комплекса современных гормональных,

иммуно-гистохимических, молекулярно-генетических исследований. Наряду со сравнительной редкостью этих новообразований, о низком уровне их выявляемости свидетельствуют данные даже специализированных клиник, располагающих значительным опытом хирургического лечения онкологических и эндокринных заболеваний. Так, в РОНЦ им. Н.Н. Блохина среди 148 оперированных больных с опухолями пищеварительной системы ни в одном случае не было выявлено НЭО ЖП или ВЖП [1]. В МОНИКИ среди 436 морфологически верифицированных НЭО различных локализаций у больных, оперированных в ведущих лечебных учреждениях Москвы, только в 1 случае выявлена опухоль в желчных протоках [2].

В Иркутском областном онкологическом диспансере среди находившихся на обследовании и лечении в 2005-2014 гг. 168 больных с НЭО пищеварительной системы, только в одном случае (0,6%) была диагностирована НЭО внепеченочных желчных протоков.

### Классификация

В последней редакции Международной гистологической классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ, 2010 (WHO Classification of Tumours of the Digestive System), которая в настоящее время является

Таблица 1  
Классификация НЭН желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков по ВОЗ [29]

1.	Нейроэндокринная опухоль (НЭО)	
	НЭО G1 (карциноид)	8240/3
	НЭО G2	8249/3
2.	Нейроэндокринная карцинома (НЭК)	8246/3
	Крупноклеточная НЭК	8013/3
	Мелкоклеточная НЭК	8041/3
3.	Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (САНЭК)	8244/3
4.	Бокаловидноклеточный карциноид	8243/3
5.	Тубулярный карциноид	8245/1

общепринятой, отдельно представлена классификация НЭО ЖП и ВЖП, основанная на гистологической дифференцировке опухоли и степени злокачественности – G1, G2, G3 (табл. 1).

Предыдущие классификации ВОЗ (1980, 2000, 2004 гг.) и терминологические определения, которые считались прогрессивными для своего времени, в последнее десятилетие подверглись существенным изменениям. В классификации ВОЗ (2000) ранее общепризнанный термин «карциноид» был заменен определением «эндокринная опухоль» и «эндокринный рак». В классификации ВОЗ (2010) предложено определение «нейроэндокринная опухоль» и «нейроэндокринный рак», а для обозначения всей группы опухолей данного типа термин «нейроэндокринная неоплазия» (НЭН). Термин «карциноид» в последней классификации применяется как синоним высокодифференцированных НЭО, имеющих низкую степень злокачественности (НЭО G1). В классификацию ВОЗ (2010) вошли ранее разработанная Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS, 2006) система определения степени злокачественности (Grade, G) и Американским объединенным комитетом по онкологии (AJCC, 2009) система TNM-стадирования [8,26,27,45]. В связи с редкостью НЭО ЖП и ВЖП для них отсутствует классификация по системе TNM и стадиям, а для практического применения рекомендуется использовать классификацию для аденокарцином этой локализации.

В классификации ВОЗ (2010) с учетом степени злокачественности все опухоли нейроэндокринного происхождения разделены на 3 группы в зависимости от степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности опухоли (индекса пролиферации Ki67) (табл. 2).

Таблица 2  
Классификация НЭО по степени злокачественности

Степень злокачественности Grade	Число митозов на 10 полей зрения (п/зр)	Индекс Ki67, %
G1	менее 2	2 и менее
G2	от 2 до 20	от 3 до 20
G3	более 20	более 20

Наряду с этими показателями, в комплексе критериев злокачественности НЭО учитываются размеры первичной опухоли, наличие очагов некроза, инвазии локальной и в окружающие органы, регионарных и отдаленных метастазов. Определение степени злокачественности позволяет стратифицировать НЭО в отношении прогноза их клинического течения и выбора лечебной тактики [26,46].

В соответствии с последней классификацией выделяют высокодифференцированные НЭО низкой и умеренной степени злокачественности – G1, G2 и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) высокой степени злокачественности – G3 (эта группа включает мелкоклеточные и крупноклеточные новообразования). Отдельно выделены смешанные аденонейроэндокринные карциномы (САНЭК), бокаловидноклеточный и тубулярный карциноиды [8,27,28].

НЭО представлены высоко- и умеренно дифференцированными опухолями с преимущественно нейроэндокринной дифференцировкой.

НЭО с низкой степенью злокачественных потенциалов (G1) – высокодифференцированная опухоль с «доброкачественным» течением в пределах ЖП или ВЖП, без ангиоинвазии и перинеуральной инвазии, размерами < 2 см в диаметре, < 2 митозов в 10 п/зр, < 2% Ki67 – положительных клеток опухоли. НЭО G1 (карциноид) с региональными и отдаленными метастазами, признаками местной агрессии, включая инвазию всей стенки и нейтральную инвазию. интерпретируется как злокачественный карциноид.

НЭО с умеренной степенью злокачественных потенциалов (G2) – умеренно-дифференцированная опухоль с неопределенным течением в пределах ЖП или ВЖП, размерами > 2 см в диаметре, 2-20 митозов в 10 п/зр, индекс Ki67 = 3-20%, с наличием ангиоинвазии и перинеуральной инвазии. Клетки НЭО ЖП иммунореактивны к синаптофизину, хромогранину А, кератину, нейронспецифической энолазе и к некоторым гормонам – серотонину, гастрину, соматостатину и панкреатическому полипептиду [5,7,16,30,32,48].

НЭК – агрессивная опухоль высокой степени злокачественности, с выраженной местной инвазией и/или метастазами. При них определяются более 20 митозов в 10 полях зрения, 20% Ki67 положительных клеток опухоли. НЭК из крупных клеток – агрессивная опухоль высокой степени злокачественности, характеризуется интенсивным ростом с частым образованием структур типа «розеток». Для них характерны везикулярные ядра с крупными ядрышками; клетки экспрессируют кератин, хромогранин А, синаптофизин, Ki67 более 50%. НЭК из мелких клеток, образующих компактные гнезда и диффузные комплексы неправильной формы, часто с выраженным центральным некрозом. Клетки опухоли позитивны к синаптофизину и нейроспецифической энолазе, экспрессируют эпителиальный мембранный антиген, кератин и карциноэмбриональный антиген. Некоторые клетки могут выделять серотонин, соматостатин и АКТГ [3,39].

САНЭК – это двухкомпонентная опухоль из участков аденокарциномы и нейроэндокринной дифференцировки, каждый из этих компонентов занимает не менее 30% ткани опухоли. Часто их ошибочно диагностируют как НЭО. Они прогрессируют как аденокарциномы. Компонент аденокарциномы обычно тубулярный или папиллярный из клеток цилиндрической формы, бокаловидных клеток и иногда клеток Панета. Эти опухоли формируют солидные и/или трабекулярные структуры из аргирофильных клеток, иммунопозитивных к хромогранину А, серотонину, гастрину, нейроспецифической энолазе [12,39,47].

Бокаловидноклеточный карциноид состоит из большого или преобладающего числа бокаловидных клеток опухоли. Тубулярный карциноид состоит преимущественно из тубулярных структур, образованных клетками опухоли.

Все типы НЭН примерно в 4 раза чаще расположены в ЖП, чем в ВЖП [13,35,51]. НЭО ЖП и ВЖП встречаются одинаково часто у мужчин и женщин, средний возраст составляет 60 лет. НЭК составляют 4% от всех злокачественных опухолей ЖП, в отличие от НЭО чаще встречаются у женщин (соотношение мужчин и женщин составляет 1:1,8), средний возраст составляет 65 лет [4,39].

НЭО и НЭК могут локализоваться в любой части ЖП (дна, тела, шейки). НЭО ВЖП выявляются в любом отделе на протяжении билиарного тракта, включая общий печеночный проток – 33%, пузырный проток – 11% и общий желчный проток – 58%. Чаще отмечается локализация опухоли в месте слияния правого и левого печеночных протоков, общего и пузырного протоков или в дистальном отделе общего желчного протока [9,43,44]. Для НЭК ВЖП наиболее распространенным местом локализации является дистальный отдел общего желчного протока и только в одном случае опухоль обнаружена в пузырном протоке [18,49].

#### Факторы риска развития

Причина развития НЭО ЖП остается неизвестной, однако, связь развития опухоли с хроническим воспалением считается очевидной, в частности, камни ЖП обнаруживаются в 70-80% случаев. Низкодифференцированная мелкоклеточная НЭК ЖП часто сочетается с желчными камнями [41]. Рак ВЖП чаще ассоциируется с первичным склерозирующим холангитом, опухолью трансформацией холангиоцитов, к факторам риска развития заболевания относят холе-



дохолитиаз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, врожденные аномалии желчных протоков.

#### Клинические особенности

НЭО ЖП обычно одиночные (множественные встречаются редко), в основном меньше 2 см в диаметре (чаще 0,3-0,5 см), серовато-белого или желтого цвета в виде узловатых или полиповидных («висячие» на ножке) образований в подслизистом слое, иногда инфильтрируют мышечный слой оболочки в любой части ЖП [23,32,40]. НЭО размерами 0,3-0,5 см могут быть легко обнаружены во время эндоскопической холецистэктомии [42].

НЭО ВЖП в среднем имеют размеры около 2 см (от 1,1 до 5,4 см), располагаются в подслизистом слое в виде узловатого или полиповидного образования, обычно четко очерчены, но могут инфильтрировать стенки протоков и грубо напоминать папиллярные опухоли или первичную аденокарциному желчных протоков [13,19,33,50].

НЭО ЖП и ВЖП чаще бывают спорадическими, но могут ассоциироваться с синдромом Гиппель-Линдау (von Hippel-Lindau) – аутосомно-доминантный цереброретинальный ангиоматоз, предрасполагающий к образованию различных злокачественных и доброкачественных опухолей. НЭО, ассоциированные с этим синдромом, лучше поддаются лечению, чем спорадические [30,37,48,50]. НЭО ЖП и ВЖП могут также сочетаться с синдромом МЭН-1 [7,43]. Приводятся редкие наблюдения первичных функционирующих гастрин-продуцирующих НЭО (гастрином) общего желчного протока с синдромом Золлингера-Эллисона [10,21,34,43].

НЭК включает мелко- и крупноклеточные варианты. Мелкоклеточный низкодифференцированный нейроэндокринный рак чаще наблюдается в ЖП, чем в ВЖП [33]. НЭК и САНЭК ЖП и ВЖП могут быть крупными (в среднем 3 см), часто имеют полиповидную форму могут диффузно инфильтрировать стенку ЖП или ВЖП, вовлекая в процесс печень и другие ткани [20,24,25,31,33,39]. Описаны случаи гормонального синдрома Кушинга в сочетании с АКТГ-продуцирующей мелкоклеточной НЭК ЖП [29].

На ранних стадиях заболевания НЭО ЖП протекают малосимптомно. Первыми клиническими проявлениями являются монотонные стойкие тупые боли в правом подреберье, отрыжка горечью. Эти боли трудно отличить от проявлений калькулезного холецистита, с которым НЭО часто сочетаются, в связи с чем они в большинстве случаев выявляются случайно во время холецистэктомии. В дальнейшем при прогрессировании опухолевого процесса присоединяется желтуха, ухудшение аппетита, диспептические расстройства, слабость, похудание. В прогностическом плане наиболее неблагоприятным считается появление желтухи. На запущенность онкопроцесса указывают также анемия и асцит.

При НЭО ВЖП в начальных стадиях заболевания характерно отсутствие специфической симптоматики. Обычно проявляются в виде колик или безболевого обструктивной желтухой. В связи с малым диаметром желчных протоков, признаки обструктивной желтухи появляются уже при небольших размерах опухоли. Развивается выраженная в различной степени желтуха, кожный зуд, отсутствие аппетита, потеря массы тела, постоянные ноющие боли в эпигастальной области.

Злокачественное поведение НЭО определяется наличием регионарных или отдаленных метастазов и/или признаками локального агрессивного роста, включая инвазию в мышечный слой и нейроинвазию [5,6,38]. Риск развития злокачественности во многом зависит от размеров опухоли. НЭО размерами 0,3-0,5 см обычно не метастазируют. Опухоли размерами более 2 см нередко выходят за пределы ЖП, распространяются на ткани печени и гепатодуоденальную связку с вовлечением внепеченочных желчных протоков. НЭО ЖП дают регионарные метастазы в 44%, отдаленные – в 11%. Примерно 1/3 пациентов с НЭО ВЖП уже имеют метастазы в момент постановки диагноза [11,35]. При НЭК как мелкоклеточном, так и крупноклеточном, прогноз неблагоприятный. Для них характерен агрессивный рост, а в 40-50% случаев НЭК в момент диагностики заболелания имеются метастазы [14].

В настоящее время морфологический диагноз НЭО основывается на гистологических критериях, включенных в классификацию опухолей пищеварительной системы, разработанную ВОЗ в 2010 г. Морфологическое заключение о степени злокачественности основывается на степени дифференцировки опухоли, иммунофенотипе клеток и определении степени злокачественности (G) с указанием абсолютных значений индексов митотической и пролиферативной активности клеток (Ki67).

#### Лечение и прогноз

Хирургическое лечение является единственным при этих локализациях НЭО [15,22]. При невозможности удалить первичную опухоль выполняются билиодигестивные анастомозы. Декомпрессия ВЖП при развитии механической желтухи может продлить жизнь больному и создает условия для проведения химиотерапии. Противоопухолевая химиотерапия не показана в условиях нарушенной дренажной функции желчевыводящей системы, осложнившейся механической желтухой. Мелкоклеточные НЭК ЖП и ВЖП хорошо реагируют на химиотерапию и лучевую терапию, что позволяет увеличить продолжительность жизни [14].

Приводимые данные о 5-летней выживаемости после проведенного хирургического лечения весьма вариabельны – от 60 до 100% [36].

Таким образом, НЭО билиарного тракта встречаются очень редко, потому систематического их описания в отечественной литературе не встречается. На сегодня разработаны классификации этих заболеваний, описана клиническая картина, принципы морфологической диагностики. Имеются данные о современных подходах к хирургическому, химиотерапевтическому и лучевому лечению.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 19.05.2015 г.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (Ki67) // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2013. – №5. – С.28-37.
2. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Корсакова Н.А. Проблемы и достижения в современной морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей: собственный опыт // Современные аспекты хирургической эндокринологии. –

Ижевск, 2009. – С.69-71.

3. Albores-Saavedra J., Henson D., Moran-Portela D., et al. Cribriform carcinoma of the gallbladder: a clinicopathologic study of 7 cases // Am. J. Surg. Pathol. – 2008. – Vol. 32. – P.1694-1698.

4. Albores-Saavedra J., Batich K., Hossain S., et al. Carcinoid tumors and small cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: a comparative study based on 221 cases

- from the SEER program // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2009. – Vol. 13. – P.378-383.
5. *Angeles-Angeles A., Quintanilla-Martinez L., Larriva-Sahd J.* Primary carcinoid of the common bile duct. Immunohistochemical characterization of a cases and review of the literature // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1991. – Vol. 96. – P.341-344.
  6. *Anjaneyulu V., Shankar-Swarmalatha G., Rao S.* Carcinoid tumor of the gall bladder // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2007. – Vol. 11. – P.113-116.
  7. *Barone G., Shaefer R., Counce J., Eidt J.* Gallbladder and gastric argyrophil carcinoid associated with a case of Zollinger-Ellison syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 87. – P.392-394.
  8. *Bosman E., Carneiro F., Hruban R., Theise N.* WHO Classification of Tumors of the Digestive System – Lyon: IARC, 2010.
  9. *Chaberlain R., Blumgart L.* Carcinoid tumors of the extrahepatic bile duct. A rare cause of malignant biliary obstruction // *Cancer.* – 1999. – Vol. 86. – P.1959-1965.
  10. *Ellison E., Johnson J.* The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of histological, scientific, and clinical considerations // *Curr. Probl. Surg.* – 2009. – Vol. 46. – P.13-16.
  11. *El Rassi Z., Mohsine R., Berger F.* Endocrine tumors of the extrahepatic bile ducts. Pathological and clinical aspects, surgical management and outcome // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol. 51. – P.1295-1300.
  12. *Eriguchi N., Aoyagi S., Noritomi T., et al.* Adenocarcinoma cell carcinoma of the gallbladder // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2000. – Vol. 7. – P.97-101.
  13. *Ferrone C., Tang L., D'Angelica M., et al.* Extrahepatic bile duct carcinoid tumors: malignant biliary obstruction with a good prognosis // *J. Am. Coll. Surg.* – 2007. – Vol. 205. – P.357-361.
  14. *Fujii H., Aotake T., Horiuchi T., et al.* Small cell carcinoma of the gallbladder: a case report and review of 53 cases in the literature // *Hepatogastroenterology.* – M., 2001. – Vol. 48. – P.1588-1593.
  15. *Gusani N., Marsh J., Nalesnik M., et al.* Carcinoid of the extrahepatic bile duct: a case report with longterm follow-up and review of literature // *Am. Surg.* – 2008. – Vol. 74. – P.87-90.
  16. *Heymann M., Fiche M., Dubois-Gordeeff A., et al.* Endocrine cell carcinoma (carcinoid tumor) of the gallbladder producing pancreatic polypeptide and somatostatin // *Histopathology.* – 1997. – Vol. 30. – P.606-607.
  17. *Horner M., Ries L., Krapcho M., et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute Bethesda // <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006/>.
  18. *Hosonuma K., Sato K., Honma M., et al.* Small-cell carcinoma of the extrahepatic bile duct: a case report and review of the literature // *Hepatol. Int.* – 2008. – Vol. 2. – P.129-132.
  19. *Hubert C., Sempoux C., Berquin A., et al.* Bile duct carcinoid tumors: an uncommon disease but with a good prognosis? // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52. – P.1042-1047.
  20. *Jun S., Lee J., Han J., Choi B.* High-grade neuroendocrine carcinomas of the gallbladder and bile duct: report of four cases with pathological correlation // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2006. – Vol. 30. – P.604-609.
  21. *Ito T., Cadiot G., Jensen R.* Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. №39. – P.5495-5503.
  22. *Iype S., Mirza T., Propper D., et al.* Neuroendocrine tumors of the gallbladder: three cases and a review of the literature // *Postgrad Med.* – 2009. – Vol. 85. – P.213-218.
  23. *Kaiho T., Tanaka T., Tsuchiga S., et al.* A case of classical carcinoid tumor of the gallbladder: review of the Japanese published works // *Hepatogastroenterology.* – 1999. – Vol. 46. – P.2189-2195.
  24. *Khunamornpong S., Lerwil M., Siriaunkgul S., et al.* Carcinoma of extrahepatic bile ducts and gallbladder metastatic to the ovary: a report of 16 cases // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2008. – Vol. 27. – P.366-379.
  25. *Kim S., Park Y., Yoon D., et al.* Composite neuroendocrine and adenocarcinoma of the common bile duct associated with clonorchis sinensis: a case report // *Hepatogastroenterology.* – 2000. – Vol. 47. – P.942-944.
  26. *Klimstra D., Modlin I., Cappola D., et al.* The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumours. A Review of Nomenclature, Grading and Staging System // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39. №6. – P.707-712.
  27. *Klimstra D., Modlin I., Adsay N., et al.* Pathology Reporting of Neuroendocrine Tumors: Application of the Delphic Consensus Process to the Development of a Minimum Pathology Data Set // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34. №3. – P.300-313.
  28. *Kloppel G.* Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2011. – Vol. 18. – P.1-16.
  29. *Komminoth P., Rindi G., Arnold R., et al.* Neuroendocrine neoplasms of the gallbladder and extrahepatic bile ducts // *In. Bosman F., et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* – IARC, Lyon. – 2010. – P.274-276.
  30. *Konishi E., Nakashima Y., Smyrk T., Masuda S.* Clear cell carcinoid tumor of the gallbladder. A case without von Hippel-Lindau disease // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2003. – Vol. 127. – P.745-747.
  31. *Kuraoka K., Taniyama K., Fujitaka T., et al.* Small cell carcinoma of the extrahepatic bile ducts: case report and immunohistochemical analysis // *Pathol. Int.* – 2003. – Vol. 53. – P.887-891.
  32. *Maitra A., Krueger J., Tascilar M., et al.* Carcinoid tumors of the extrahepatic bile ducts: a study of seven cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2000. – Vol. 24. – P.1501-1510.
  33. *Maitra A., Tascilar M., Hruban R., et al.* Small cell carcinoma of the gallbladder: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular pathology study of 12 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 25. – P.595-601.
  34. *Martignoni M., Friess H., Lubke D., et al.* Study of a primary gastrinoma in the common hepatic duct – a case report // *Digestion.* – 1999. – Vol. 60. – P.187-190.
  35. *Modlin I., Sandor A.* An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors // *Cancer.* – 1997. – Vol. 79. – P.813-829.
  36. *Modlin I., Shapiro M., Kidd M.* An analysis of rare carcinoid tumors: clarifying these clinical comundrums // *World. J. Surg.* – 2005. – Vol. 29. – P.92-101.
  37. *Nafidi O., Nguyen B., Roy A.* Carcinoid tumor of the common bile duct: a rare complication of von Hippel-Lindau syndrome // *World. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P.1299-1301.
  38. *Nishigami T., Yamada M., Nakasho K., et al.* Carcinoid tumor of the gall bladder // *Intern Med.* – 1996. – Vol. 35. – P.953-956.
  39. *Nischihara K., Nagai E., Tsuneyoshi M., Nagashima M.* Small-cell carcinoma combined with adenocarcinoma of the gallbladder. A case report with immunohistochemical and flow cytometric studies // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1994. – Vol. 118. – P.177-181.
  40. *Ozawa K., Kinoshita M., Kagata Y., Matsubara O.* A case of double carcinoid tumors of the gallbladder // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48. – P.1760-1761.
  41. *Pitt H., Dooley W., Yeo C., Cameron J.* Malignancies of the biliary tree // *Curr. Probl. Surg.* – 1995. – Vol. 32. – P.1-9.
  42. *Porter J., Kalloo A., Abernathy E., Yeo C.* Carcinoid tumor of the gallbladder: laparoscopic resection and review of the literature // *Surgery.* – 1992. – Vol. 112. – P.100-105.
  43. *Price T., Thompson G., Lewis J., et al.* Zollinger-Ellison syndrome due to primary gastrinoma of the extrahepatic biliary tree: three case reports and review off the literature // *Endocr. Pract.* – 2009. – P.1-38.
  44. *Rassi Z., Mohsine R., Berger F., et al.* Endocrine tumors of the extrahepatic bile ducts. Pathological and clinical aspects, surgical management and outcome // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol. 51. – P.1295-1300.
  45. *Rindi G., Kloppel G., Alhman H., et al.* TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // *Virchows Arch.* – 2006. – Vol. 449. – P.395-401.
  46. *Rindi G., Klimstra D., Arnold R., et al.* Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system // *In. Bosman F., et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* – IARC, Lyon. – 2010. – P.13-14.
  47. *Shimizu T., Tajiri T., Akimaru K., et al.* Combined neuroendocrine cell carcinoma and fdenocarcinoma of the gallbladder: report of a case // *J. Nippon Med. Sch.* – 2006. – Vol. 73. – P.101-105.
  48. *Sinkre P., Murakata L., Robin L., et al.* Clear cell carcinoid tumor of the gallbladder: another distinctive manifestation of von Hippel-Linday disease // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 25. – P.1334-1339.
  49. *Sonoda Y., Yamaguchi K., Nagai E., et al.* Small cell carcinoma of the cystic duct: a case report // *J. Gastrointest Surg.* – 2003. – Vol. 7. – P.631-634.
  50. *Todoroki T., Sano T., Yamado S., et al.* Clear cell carcinoid



tumor of the distal common bile duct // *World J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 5. – P.6-12.

51. Uribe-Uribe N., Jimenez-Garduno A., Henson D.

Paraneoplastic sensory neuropathy associated with small cell carcinoma of the gallbladder // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2009. – Vol. 13. – P.124-126.

## REFERENCES

1. Delektorskaya V.V., Kushlinsky N.E. Neuroendocrine tumors of a gastrointestinal tract: morphological range and cellular proliferation (Ki67) // *Vestnik Rossiyskoi Academy medicinskih nauk.* – 2013. – №5. – P.28-37. (in Russian)
2. Gurevich L.E., Kazantseva I.A., Korsakova N.A. Problems and achievements in modern morphological diagnosis of neuroendocrine tumors: personal experience // *Sovremenie aspekti hyrugicheskoi endocrinology.* – Izhevsk, 2009. – P.69-71. (in Russian)
3. Albores-Saavedra J., Henson D., Moran-Portela D., et al. Cribriform carcinoma of the gallbladder: a clinicopathologic study of 7 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2008. – Vol. 32. – P.1694-1698.
4. Albores-Saavedra J., Batich K., Hossain S., et al. Carcinoid tumors and small cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: a comparative study based on 221 cases from the SEER program // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2009. – Vol. 13. – P.378-383.
5. Angeles-Angeles A., Quintanilla-Martinez L., Larriva-Sahd J. Primary carcinoid of the common bile duct. Immunohistochemical characterization of a cases and review of the literature // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1991. – Vol. 96. – P.341-344.
6. Anjaneyulu V., Shankar-Swamalatha G., Rao S. Carcinoid tumor of the gall bladder // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2007. – Vol. 11. – P.113-116.
7. Barone G., Shaefer R., Counce J., Eidt J. Gallbladder and gastric argyrophil carcinoid associated with a case of Zollinger-Ellison syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 87. – P.392-394.
8. Bosman E., Carneiro F., Hruban R., Theise N. WHO Classification of Tumors of the Digestive System – Lyon: IARC, 2010.
9. Chaberbain R., Blumgart L. Carcinoid tumors of the extrahepatic bile duct. A rare cause of malignant biliary obstruction // *Cancer.* – 1999. – Vol. 86. – P.1959-1965.
10. Ellison E., Johnson J. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of histological, scientific, and clinical considerations // *Curr. Probl. Surg.* – 2009. – Vol. 46. – P.13-16.
11. El Rassi Z., Mohsine R., Berger F. Endocrine tumors of the extrahepatic bile ducts. Pathological and clinical aspects, surgical management and outcome // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol. 51. – P.1295-1300.
12. Eriguchi N., Aoyagi S., Noritomi T., et al. Adenoendocrine cell carcinoma of the gallbladder // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2000. – Vol. 7. – P.97-101.
13. Ferrone C., Tang L., D'Angelica M., et al. Extrahepatic bile duct carcinoid tumors: malignant biliary obstruction with a good prognosis // *J. Am. Coll. Surg.* – 2007. – Vol. 205. – P.357-361.
14. Fujii H., Aotake T., Horiuchi T., et al. Small cell carcinoma of the gallbladder: a case report and review of 53 cases in the literature // *Hepatogastroenterology.* – M., 2001. – Vol. 48. – P.1588-1593.
15. Gusani N., Marsh J., Nalesnik M., et al. Carcinoid of the extrahepatic bile duct: a case report with longterm follow-up and review of literature // *Am. Surg.* – 2008. – Vol. 74. – P.87-90.
16. Heymann M., Fiche M., Dubois-Gordeeff A., et al. Endocrine cell carcinoma (carcinoid tumor) of the gallbladder producing pancreatic polypeptide and somatostatin // *Histopathology.* – 1997. – Vol. 30. – P.606-607.
17. Horner M., Ries L., Krapcho M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute Bethesda // <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006/>.
18. Hosonuma K., Sato K., Honma M., et al. Small-cell carcinoma of the extrahepatic bile duct: a case report and review of the literature // *Hepatol.Int.* – 2008. – Vol. 2. – P.129-132.
19. Hubert C., Sempoux C., Berquin A., et al. Bile duct carcinoid tumors: an uncommon disease but with a good prognosis? // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52. – P.1042-1047.
20. Jun S., Lee J., Han J., Choi B. High-grade neuroendocrine carcinomas of the gallbladder and bile duct: report of four cases with pathological correlation // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2006. – Vol. 30. – P.604-609.
21. Ito T., Cadiot G., Jensen R. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. №39. – P.5495-5503.
22. Iype S., Mirza T., Propper D., et al. Neuroendocrine tumors of the gallbladder: three cases and a review of the literature // *Postgrad Med.* – 2009. – Vol. 85. – P.213-218.
23. Kaiho T., Tanaka T., Tsuchiga S., et al. A case of classical carcinoid tumor of the gallbladder: review of the Japanese published works // *Hepatogastroenterology.* – 1999. – Vol. 46. – P.2189-2195.
24. Khunamornpong S., Lerwil M., Siriaunkgul S., et al. Carcinoma of extrahepatic bile ducts and gallbladder metastatic to the ovary: a report of 16 cases // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2008. – Vol. 27. – P.366-379.
25. Kim S., Park Y., Yoon D., et al. Composite neuroendocrine and adenocarcinoma of the common bile duct associated with clonorchis sinensis: a case report // *Hepatogastroenterology.* – 2000. – Vol. 47. – P.942-944.
26. Klimstra D., Modlin L., Cappola D., et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumours. A Review of Nomenclature, Grading and Staging System // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39. №6. – P.707-712.
27. Klimstra D., Modlin L., Adsay N., et al. Pathology Reporting of Neuroendocrine Tumors: Application of the Delphic Consensus Process to the Development of a Minimum Pathology Data Set // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34. №3. – P.300-313.
28. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2011. – Vol. 18. – P.1-16.
29. Komminoth P., Rindi G., Arnold R., et al. Neuroendocrine neoplasms of the gallbladder and extrahepatic bile ducts // In: Bosman F, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – IARC, Lyon. – 2010. – P.274-276.
30. Konishi E., Nakashima Y., Smyrk T., Masuda S. Clear cell carcinoid tumor of the gallbladder. A case without von Hippel-Lindau disease // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2003. – Vol. 127. – P.745-747.
31. Kuraoka K., Taniyama K., Fujitaka T., et al. Small cell carcinoma of the extrahepatic bile ducts: case report and immunohistochemical analysis // *Pathol. Int.* – 2003. – Vol. 53. – P.887-891.
32. Maitra A., Krueger J., Tascilar M., et al. Carcinoid tumors of the extrahepatic bile ducts: a study of seven cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2000. – Vol. 24. – P.1501-1510.
33. Maitra A., Tascilar M., Hruban R., et al. Small cell carcinoma of the gallbladder: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular pathology study of 12 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 25. – P.595-601.
34. Martignoni M., Friess H., Lubke D., et al. Study of a primary gastrinoma in the common hepatic duct – a case report // *Digestion.* – 1999. – Vol. 60. – P.187-190.
35. Modlin I., Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors // *Cancer.* – 1997. – Vol. 79. – P.813-829.
36. Modlin I., Shapiro M., Kidd M. An analysis of rare carcinoid tumors: clarifying these clinical conundrums // *World. J. Surg.* – 2005. – Vol. 29. – P.92-101.
37. Nafidi O., Nguyen B., Roy A. Carcinoid tumor of the common bile duct: a rare complication of von Hippel-Lindau syndrome // *World. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P.1299-1301.
38. Nishigami T., Yamada M., Nakasho K., et al. Carcinoid tumor of the gall bladder // *Intern Med.* – 1996. – Vol. 35. – P.953-956.
39. Nishihara K., Nagai E., Tsuneyoshi M., Nagashima M. Small-cell carcinoma combined with adenocarcinoma of the gallbladder. A case report with immunohistochemical and flow cytometric studies // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1994. – Vol. 118. – P.177-181.
40. Ozawa K., Kinoshita M., Kagata Y., Matsubara O. A case of double carcinoid tumors of the gallbladder // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48. – P.1760-1761.
41. Pitt H., Dooley W., Yeo C., Cameron J. Malignancies of the biliary tree // *Curr. Probl. Surg.* – 1995. – Vol. 32. – P.1-9.
42. Porter J., Kalloo A., Abernathy E., Yeo C. Carcinoid tumor of the gallbladder: laparoscopic resection and review of the literature // *Surgery.* – 1992. – Vol. 112. – P.100-105.

43. Price T., Thompson G., Lewis J., et al. Zollinger-Ellison syndrome due to primary gastrinoma of the extrahepatic biliary tree: three case reports and review off the literature // *Endocr. Pract.* – 2009. – P.1-38.

44. Rassi Z., Mohsine R., Berger F., et al. Endocrine tumors of the extrahepatic bile ducts. Pathological and clinical aspects, surgical management and outcome // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol. 51. – P.1295-1300.

45. Rindi G., Kloppel G., Alhman H., et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // *Virchows Arch.* – 2006. – Vol. 449. – P.395-401.

46. Rindi G., Klimstra D., Arnold R., et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system // *In. Bosman F., et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* – IARC, Lyon. – 2010. – P.13-14.

47. Shimizu T., Tajiri T., Akimaru K., et al. Combined

neuroendocrine cell carcinoma and fdenocarcinoma of the gallbladder: report of a case // *J. Nippon Med. Sch.* – 2006. – Vol. 73. – P.101-105.

48. Sinkre P., Murakata L., Robin L., et al. Clear cell carcinoid tumor of the gallbladder: another distinctive manifestation of von Hippel-Linday disease // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 25. – P.1334-1339.

49. Sonoda Y., Yamaguchi K., Nagai E., et al. Small cell carcinoma of the cystic duct: a case report // *J. Gastrointest Surg.* – 2003. – Vol. 7. – P.631-634.

50. Todoroki T., Sano T., Yamado S., et al. Clear cell carcinoid tumor of the distal common bile duct // *World J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 5. – P.6-12.

51. Uribe-Urbe N., Jimenez-Garduno A., Henson D. Paraneoplastic sensory neuropathy associated with small cell carcinoma of the gallbladder // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2009. – Vol. 13. – P.124-126.

#### Информация об авторах:

Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru;

Батороев Юрий Климентьевич – д.м.н., ассистент кафедры онкологии ИГМАПО; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ИГМУ, заведующий кафедрой онкологии ИГМАПО.

#### Information About the Authors:

Pinsky Semyon Borisovich – MD, PhD, professor of department of the general surgery with an urology course IGMU; Beloborodov Vladimir Anatolyavich, MD, PhD, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course IGMU, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Batoroyev Yury Klimentyevich – MD, assistant to department of oncology of IGMАPO, Dvornichenko Victoria Vladimirovna – MD, professor, department of oncology and radiation therapy of IGMU, managing department of oncology of IGMАPO.

© МАЛОВ С.И. – 2015

УДК 616.36-002.14:575.113

### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Сергей Игоревич Малов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** В обзоре отечественной и зарубежной литературы представлены данные описанных к настоящему времени однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов интерлейкинов и хемокинов у больных вирусными гепатитами. Описана связь ОНП с клинико-лабораторными проявлениями и исходами вирусных гепатитов. Отдельно разбирается ОНП провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их прогностическое значение в прогрессировании фиброза печени и развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Приведен анализ генотипов, отдельных аллелей и гаплотипов, маркерующих генетическую толерантность к инфицированию вирусами гепатитов В и С и способностью организма к спонтанному выздоровлению.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит, генетический полиморфизм, интерлейкины, хемокины.

### CYTOKINE GENES POLYMORPHISM AND ITS CLINICAL IMPACT IN VIRAL HEPATITIS

S.I. Malov

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** This review home and foreign literature present results of recent studies single-nucleotide polymorphisms (SNP) of interleukins and chemokines in patients with viral hepatitis. Describes associations SNP, clinical-laboratory evident and issue viral hepatitis. Additional considered SNP of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and its prognostic impact in progressive liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. It has been describe some genotypes, alleles, haplotypes what is genetic markers of resistance to HBV and HCV-infections and spontaneous hepatitis viral clearance.

**Key words:** viral hepatitis, single-nucleotide polymorphisms, interleukins, chemokines.

В последние десятилетия продолжается активное изучение системы цитокинов при различных заболеваниях и патологических состояниях. Значение цитокинов обусловлено тем, что они обеспечивают реакции доиммунного и иммунного ответа, во многом определяя силу и характер воспаления. Изучение «старых», открытие новых цитокинов, конкретизация механизма их действия продолжается до настоящего времени и позволяет вооружить врачей новыми инструментами диагностики, прогнозирования течения и исхода различных заболеваний. Всего к настоящему времени идентифицировано около 300 цитокинов, в том числе 32 интерлейкина [12].

В результате расшифровки генома человека в медицинской биологии появилось научное направление – изучение взаимосвязи между единичными нуклеотидными заменами в предгеномных локусах и различными заболеваниями и патологическими состояниями. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) индивидуумов обнаруживаются, как минимум, один раз на 290 пар оснований [3,5].

Полиморфизм генов цитокинов имеет большое значение в популяционной генетике, поскольку объясняет врожденную предрасположенность или толерантность к ряду инфекционных заболеваний у представителей различных рас и этнических групп. Описаны ОНП,

имеющие непосредственное отношение к врожденной устойчивости организма к различным вирусам [3,4,25, 29,31,37,39,46,47,49,53]. Применительно к вирусным гепатитам изучение ОНП различных цитокинов началось с середины 2000-х годов и интенсивно продолжается в настоящее время (табл. 1). Установлено, что риск хронизации гепатита С (ГС) имеет определенную связь со

обусловлены системным действием провоспалительных цитокинов [10].

К настоящему времени достаточно хорошо изучена роль TNF- $\alpha$  в патогенезе вирусных гепатитов [2,10,46,47,48]. Установлено, что распространенность генотипа G/A-308 TNF- $\alpha$  достаточно высокая у больных ХГС, в то время как в популяции здоровых лиц этот по-

Таблица 1

ОНП генов цитокинов при вирусных гепатитах

ОНП	Генотип (аллель)	Эффект	Автор, год
<b>TNF<math>\alpha</math></b>			
-863	A/A	Элиминация ВГС у негроидов	C.L. Thio, 2004 [48]
-863	C/C	Персистенция ВГС у негроидов	
-308	G/A	Предрасположенность к инфицированию ВГС	V.B. Авдошина, 2006 [2]
-308	G/G	Более высокий уровень IL-17A	A.M. Tarrago, 2014 [47]
-308	A-аллель	Риск развития ГЦК на фоне ХГС (OR=2,4)	A. Tarhuni, 2014 [46]
<b>IL-1<math>\beta</math></b>			
-31	T-аллель	Увеличивает риск развития ГЦК на фоне ЦП в исходе ХГС	A. Tarhuni, 2014 [46]
-511	C/T	Прогрессирование заболевания с развитием фиброза печени	Л.В. Мороз, 2011 [11]
	C/C	Протективное значение в отношении фиброза печени	
	G/G		
<b>IL-2</b>			
-330	T/G	Чаще встречается у больных ХГС, чем у здоровых	V.B. Авдошина, 2006 [2]
<b>IL-4</b>			
-509	C/T	Чаще встречается у больных ХГС, чем у здоровых	V.B. Авдошина, 2006 [2]
<b>IL-6</b>			
-174	C/G	C-аллель ассоциирована с минимальной активностью	H.A. Семенова, 2010 [9]
		Ассоциация с более высоким уровнем IL-2 и IFN- $\gamma$	A.M. Tarrago, 2014 [47]
<b>IL-10</b>			
rs1800896 (-1082)	G/G	Чаще встречается у больных ХГС, чем в популяции	M.N.O. da Silva, 2015 [17] С.М. Абдуллаев, 2008 [1] M.S. Afzal, 2011 [14]
	G/G	Не обнаружена ассоциация при 4 генотипе ВГС	S.F. Helal, 2014 [22]
	G/A	Благоприятное течение ХГС; резистентность к инфицированию	Q.J. Gao, 2009 [19]
	A/A	Предрасположенность к персистенции вирусов гепатита В и С	D. Ge, 2009 [20]
-819	C/T	Не обнаружено каких-либо ассоциаций	G. Dogra, 2011 [18]
-592	C/A		C. Ishida, 2011 [26]
-1087	A/G		
-824	T/C		
	-592A/-819T гаплотип		Лучше ответ на ПВТ
<b>IL-12</b>			
1188	A/C	Спонтанная элиминация	L.M. Yin, 2004 [54] H. Houldsworth, 2005 [24]
1188	A/C	Нет ассоциаций	T. Mueller, 2004 [35] T.L. Mosbrugger, 2010 [33]
rs3212227	C/C	Незначительное влияние на СВО при 4 генотипе ВГС, но не влияет на активность воспаления и фиброз	S.S. Youssef, 2013 [55]
<b>IL-18</b>			
-607	C/A	Не выявлено каких-либо ассоциаций при 4 генотипе ВГС	M. Mandour, 2014 [30]
rs1946518	A-аллель	Протективный маркер. Лучше течение ХГС без фиброза	K. Manohar, 2009 [32]
<b>Хемакины</b>			
CXCL 11	Делеция пяти нуклеотидных оснований	Быстрое прогрессирование ХГС. Повышенный риск заболевания ГС.	K.G. Helbig, 2005 [23]

структурой и функцией генов интерлейкинов и хемокинов, обеспечивающих созревание, дифференцировку и функциональную активность Т- и В-лимфоцитов [41].

Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, IL-12 секретируются в ответ на инфекцию клетками различных тканей, в том числе клетками Купфера в печени на внедрение гепатотропных вирусов. Уровень провоспалительных цитокинов у больных хроническим гепатитом С (ХГС) в крови в 3-5 раз выше, чем у здоровых лиц [6]. При массовой активации макрофагов происходит выброс провоспалительных цитокинов в системное русло с развитием общих реакций на организменном уровне, таких как вазодилатация, ДВС-синдром, лихорадка, продромальный синдром, снижение аппетита, коллапс, лейкоцитоз, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг, синтез острофазовых белков. Таким образом, многие симптомы септического шока

лиморфизм почти не встречается [2,48]. Это явилось основанием для обсуждения прогностического значения ОНП гена TNF- $\alpha$  в плане предрасположенности к инфицированию вирусом ГС (ВГС) [2]. Н.А. Семеновой и соавт. показано, что А-аллель -308 TNF- $\alpha$  связана с более выраженным фиброзом печени [9]. Три ОНП TNF- $\alpha$  (G-238A, C-863A, G-308A) были оценены как генетические факторы, позволяющие прогнозировать степень риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в исходе ХГС [46]. Только в отношении А-аллеля ОНП -308 TNF- $\alpha$  установлен значимый риск формирования ГЦК при циррозе печени (ЦП), в исходе ХГС с отношением шансов в 2,4 раза ( $p < 0,0001$ ). Остальные ОНП не имели какой-либо прогностической значимости [46].

Среди других провоспалительных цитокинов наряду с TNF- $\alpha$  весомое место занимает IL-1. Описано значение ОНП -511 T/C в промоторной зоне гена IL-1 $\beta$  в плане предрасположенности к развитию ГЦК у больных ГС и



гепатитом В [51]. У больных ХГС, носителей Т-аллеля ОНП -31 IL-1 $\beta$ , в сравнении с носителями С-аллеля, ГЦК развивается в 1,5 раза чаще [46]. Сочетание у индивидуума генотипа -511 Т/С гена IL-1 $\beta$  и -1082 А/А гена IL-10 определяет быстрый прогресс фиброза печени, а генотипы С/С гена IL-1 $\beta$  и G/G IL-10 характерны для пациентов с устойчивостью к развитию фиброза при ХГС [11].

В исследовании В.В. Авдошиной и соавт. (2006) показано, что у больных ГС значительно чаще встречается генотип T/G -330 IL-2, что указывает на существование некоторой предрасположенности к заболеванию у этих лиц [2]. Ему же установлено, что в отличие от здоровых лиц, среди больных ГС чаще встречается генотип С/Т -590 промотора гена IL-4 [2].

Шесть различных ОНП генов TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$  были изучены у больных ГЦК [46]. Только два ОНП TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  показали предсказательное значение при ГЦК, индуцированной ВГС, причем по прогностической силе полиморфизм TNF- $\alpha$  оказался сильнее, чем IL-1 $\beta$  [46]. Вместе с тем, генотипы ОНП локуса -174 IL-6 не оказывали влияние на частоту развития ГЦК у больных ХГС [46]. Носительство генотипа G/G промоторного региона гена IL-6 связано с высокой активностью воспалительного процесса в печени и, как следствие этого, высокими темпами прогрессирования фиброза [9].

Достаточно большое количество работ, направленных на изучение функции и структуры гена IL-10 при вирусных гепатитах, связано с центральным местом этого медиатора в группе противовоспалительных цитокинов. Предполагается, что разрешение острых вирусных гепатитов в сторону хронизации обусловлено дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в пользу последних [3,13]. IL-10 вызывает повышенную продукцию коллагена купферовскими клетками печени, обуславливая прогрессирование фиброза [16]. Уровень этого цитокина в крови зависит от полиморфизма промотора гена IL-10 -1082 G/A, -819 T/C, -592 A/C. При гаплотипе ACC/ACC, ACC/ATA и ATA/ATA наблюдается низкий уровень IL-10 в крови, при гаплотипе GCC/ACC и GCC/ATA – средний, при GCC/GCC – высокий [37]. У больных с низким уровнем IL-10 чаще наблюдается стойкий вирусологический ответ (СВО) на противовирусную терапию (ПВТ) [52]. Другие авторы связывают высокий уровень IL-10 с длительной персистенцией вируса [36] и с быстрым прогрессированием фиброза печени [17,21,36,38]. Генотип G/A -1082 IL-10 связан со спонтанной элиминацией ВГС, что показано в нескольких независимых исследованиях [2,19,29,31,37]. Установленные ассоциации ОНП гена IL-10 описаны только для ХГС, вызванного 1 генотипом ВГС, в то время как при 4 генотипе никаких статистически значимых связей выявлено не было [22]. Некоторыми авторами носительство генотипа G/G -1082 гена IL-10 рассматривается как независимый фактор риска развития смешанной криоглобулинемии при ХГС [1,9].

Успешную спонтанную элиминацию ВГС связывают с эффекторными функциями провоспалительных цитокинов, в том числе с IL-12. [7]. IL-12 вырабатывают В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и вызывают экспрессию генов интерферона- $\gamma$ , в результате чего происходит преобладание в дифференцировке Т-лимфоцитов в сторону Th1 [55]. При спонтанном выздоровлении у больных обнаруживают повышенный уровень IL-12 в крови, генетически ассоциированный с генотипом А/С в локусе -1188 (rs3212227) гена IL-12 [42]. Более поздние исследования полиморфизмов гена IL-12, в том числе в позиции -1188 (rs3212227), не выявили какой-либо убедительной связи между отдельными генотипами, предрасположенностью к заболеванию ГС и характером течения [33,35]. Однако у больных ГС, вызванном 4 генотипом ВГС, установлено более частое достижение СВО у носителей генотипа А/А [55].

IL-18 достаточно хорошо изученный провоспалительный цитокин, обладающий широкими биологиче-

скими эффектами. Сывороточный уровень IL-18 у больных ХГС выше, чем у здоровых лиц [27,30,50]. В литературе описана взаимосвязь между ОНП в зоне промотора гена IL-18 и эффективностью ПВТ ХГС, вызванного 1 генотипом ВГС [27,30,50]. Однако, при ГС, вызванном 4 генотипом вируса, такая ассоциация не подтвердилась, что указывает на различную патогенетическую роль цитокинов при разных генотипах ВГС [30]. А-аллель -607 IL-18 чаще регистрируется у больных ХГС с легким течением заболевания и минимальным фиброзом печени [32]. Полиморфизм гена IL-18 играет определенную роль в развитии фиброза печени. А-аллель rs1946518 IL-18 защищает больных ХГС от быстрого прогрессирования фиброза [15], подобные свойства обнаружены у С-аллели – 1188 гена IL-12 [45].

Одним из основных исходов хронического вирусного гепатита, сопровождающихся инвалидизацией и высокой летальностью, является ЦП. Поэтому поиск генетических маркеров прогнозирования темпов развития фиброза у конкретного индивидуума посвящено большее количество работ [1,4,9,11,15,16,45]. Доминирование в противовирусном ответе провоспалительных цитокинов ассоциировано с быстрым прогрессированием фиброза печени, а преобладание противовоспалительных цитокинов – с медленным темпом развитием фиброза [1,11]. В зависимости от прогностической значимости предложены определения «профибротических» и «протективных» генотипов генов цитокинов, ассоциированных с быстрым и медленным прогрессированием фиброза печени, соответственно [1,11].

ОНП хемокинов и их рецепторов также уделяется определенное внимание в части поиска прогностических маркеров склонности к инфицированию ВГС и характеру течения заболевания [3]. Большинство работ посвящено двум основным полифункциональным хемокинам CXCL10 и CXCL11 [4,28,34,43]. CXCL10 (он же белок IP-10) представляет собой протеин, синтез которого индуцируется интерферон- $\gamma$ . IP-10 – один из первых идентифицированных хемокинов. IP-10 влияет на хемотаксис Т-лимфоцитов, естественных киллеров и моноцитов к месту воспаления [3]. При вирусных инфекциях синтез IP-10 запускает каскад реакций, которые приводят к разрушению одноцепочечных РНК и подавлению синтеза белков в инфицированной вирусом клетке [4,28,43]. Уровень IP-10 повышен у больных ГС, вызванном 1 или 4 генотипами ВГС, которые не достигли СВО на ПВТ [34,40]. Описано, что повышенный уровень IP-10 в крови больных ГС до лечения является негативным предиктором на ПВТ [3]. CXCL11 – интерферон-индуцируемый хемоаттрактант Т-лимфоцитов. ОНП гена этого хемокина в виде делеции нескольких оснований чаще встречается у больных ГС, чем у здоровых лиц, что позволяет ассоциировать его с повышенной предрасположенностью к заболеванию ГС и развитию хронического течения гепатита после острого периода [3].

Ряд работ касаются изучения ОНП ни какого-либо одного гена, а на определенную группу генов, участвующих в противовирусном ответе. В этом направлении особый интерес представляют гены, стимулируемые интерферонами (ISGs). При низком уровне экспрессии ISGs в гепатоцитах, введение экзогенного интерферона- $\alpha$  приводит к их мощной активации и сопровождается СВО, в то время как у лиц с высоким уровнем экспрессии ISGs их дополнительная стимуляция интерфероном- $\alpha$  остается без эффекта [3,44]. Комплексное определение гаплотипов ОНП генов системы интерферонов  $\alpha$ ,  $\gamma$ , олигоденилатсинтазы, протеинкиназы-R и других могут быть полезны при прогнозировании вероятности хронизации ГС и ответа на ПВТ препаратами генноинженерного интерферона [8].

Таким образом, количество описанных ОНП увеличивается с каждым годом, однако в отношении ряда цитокинов информация носит противоречивый характер.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Автор разрабатывал концепцию и дизайн исследования и готовил рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 28.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев С.М. Клиническое значение полиморфизма генов цитокинов и гена гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2008. – 28 с.
2. Авдошина В.В., Дортман В.В., Коненков В.И. и др. Прогноз предрасположенности человека к развитию вирусного гепатита с по полиморфизмам генов цитокинов G-308A TNFA, T-330G IL-2, C-590T IL-4, C-703T IL-5 и C-592A IL-10 // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. №5-6. – С.715-720.
3. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Тотолян А.А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2. №4. – С.687-698.
4. Бычков В.А. Молекулярно-генетическая оценка роли системы интерферона в патогенезе хронического вирусного гепатита С: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Томск, 2011. – 20 с.
5. Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Ассоциация полиморфизмов генов системы интерферона OAS-1, OAS-3, PKR и хронического вирусного гепатита С // Медицинская иммунология. – 2011. – № 1. – С.93-100.
6. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
7. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Сывороточные цитокины как маркеры фиброза печени и предикторы эффективности противовирусной терапии при хроническом гепатите С // Крымский терапевтический журнал. – 2013. – №1. – С.95-100.
8. Никитин В.Ю., Сухина И.А., Иванов А.М. и др. Активационные маркеры Т-лимфоцитов у больных хроническим гепатитом С // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № S5. – С.208-209.
9. Семенова Н.А. Роль полиморфизма генов APOE, HFE, SOD2 и IL6 в патогенезе хронического вирусного гепатита С: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Томск, 2010. – 23 с.
10. Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В., Семенов Н.В. Роль цитокинов в патогенезе заболевания (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №8. – С.30-33.
11. Мороз Л.В., Яцик И.В. Иммуногенетичний профіль у хворих на хронічний гепатит С // Гепатологія. – 2011. – №2. – С.28-33.
12. Рябіченко В.В., Чемич М.Д. Система цитокінів та поліморфізм генів при вірусних гепатитах (огляд літератури) // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – Т. 1. №1. – С.22-27.
13. Abdou A.G., Asaad N.Y., Ehsan N., et al. The role of IL-28, IFN- $\gamma$ , and TNF- $\alpha$  in predicting response to pegylated interferon/ribavirin in chronic HCV patients. APMIS. – 2014. – Vol. 123. №1. – P.18-27.
14. Afzal M.S., Tahir S., Salman A., et al. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan // J. Infect. Dev. Ctries. – 2011. – Vol. 5. №6. – P.473-479.
15. Bouzgarrou N., Hassen E., Schvoerer E., et al. Association of interleukin-18 polymorphisms and plasma level with the outcome of chronic HCV infection // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80. – P.607-614.
16. Cacciarelli T.V., Martinez O.M., Gish R.G., et al. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. – P.6-9.
17. Da Silva N.M., Germano F.N., Vidales-Braz B.M., et al. Polymorphisms of IL-10 gene in patients infected with HCV under antiviral treatment in southern Brazil // Cytokine. – 2015. – Vol. 73. №2. – P.253-257.
18. Dogra G., Chakravarti A., Kar P., Chawla Y.K. Polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 gene promoter region in chronic hepatitis C virus patients and their effect on pegylated interferon- $\alpha$  therapy response // Hum. Immunol. – 2011. – Vol. 72. №10. – P.935-939.
19. Gao Q.J., Liu D.W., Zhang S.Y., et al. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. №44. – P.5610-5619.
20. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., et al. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. – 2009. – Vol. 461. – P.399-401.
21. Hamada H., Yatsushashi H., Yano K., et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39. – P.457-458.
22. Helal S.F., Gomaa H.E., Thabet E.H., et al. Impact of IL-10 (-1082) promoter-single nucleotide polymorphism on the outcome of hepatitis C virus genotype 4 infection // Clin. Med. Insights: Gastroenterol. – 2014. – №7. – P.19-24.
23. Helbig K.J., George J., Beard M.R. A novel I-TAC promoter polymorphic variant is functional in the presence of replicating HCV in vitro // J. Clin. Virol. – 2005. – Vol. 32. – P.137-143.
24. Houldsworth A., Metzner M., Rossol S., et al. Polymorphisms in the IL-12B gene and outcome of HCV infection // J. Interferon Cytokine Res. – 2005. – Vol. 25. – P.271-276.
25. Huang Y., Yang H., Borg B.B., et al. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. №3. – P.985-990.
26. Ishida C., Ikebuchi Y., Okamoto K., Murawaki Y. Functional gene polymorphisms of interleukin-10 are associated with liver disease progression in Japanese patients with hepatitis C virus infection // Intern. Med. – 2011. – Vol. 50. №7. – P.659-666.
27. Jia H.Y., Du J., Zhu S.H., et al. The roles of serum IL-18, IL-10, TNF-alpha and sIL-2R in patients et al. The roles of serum IL-18, IL-10, TNF-alpha and sIL-2R in patients with chronic hepatitis C // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2002. – №1. – P.378-382.
28. Justesen J., Hartmann R., Kjeldgaard N.O. Gene structure and function of the 2'-5'-oligoadenylate synthetase family // Cell, and Mol. Life Sci. – 2000. – Vol. 57. №11. – P.1593-1612.
29. Lio D., Caruso C., Di Stefano R., et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms and the recovery from HCV infection // Hum. Immunol. – 2003. – Vol. 64. – P.674-680.
30. Mandour M., Nemr N., Kishk R., Ahmed E. Impact of the IL-18 gene polymorphism in response to antiviral therapy in chronic HCV genotype 4 patients // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2014. – Vol. 47. №2. – P.137-142.
31. Mangia A., Santoro R., Piattelli M., et al. IL-10 haplotypes as possible predictors of spontaneous clearance of HCV infection // Cytokine. – 2004. – Vol. 25. – P.103-109.
32. Manohar K., Suneetha P.V., Sukriti et al. Association of IL-18 promoter polymorphism with liver disease severity in HCV-infected patients // Hepatol. Int. – 2009. – Vol. 3. №2. – P.371-377.
33. Mosbrugger T.L., Duggal P., Goedert J.J., et al. Large-Scale candidate gene analysis of spontaneous hepatitis C virus clearance // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 201. №9. – P.1371-1380.
34. Moura A.S., Carmo R.A., Teixeira A.L., et al. Soluble inflammatory markers as predictors of virological response in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon- $\alpha$  plus ribavirin // Mem. Inst. Oswaldo. Cruz. – 2011. – Vol. 106. №1. – P.38-43.
35. Mueller T., Mas-Marques A., Sarrazin C., et al. Influence of interleukin 12B (IL-12B) polymorphisms on spontaneous and treatment-induced recovery from hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 41. – P.652-658.
36. Nelson D.R., Tu Z., Soldevila-Pico C., et al. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P.859-868.
37. Paladino N., Fainboim H., Theiler G., et al. Gender susceptibility to chronic hepatitis C virus infection associated with interleukin 10 promoter polymorphism // J. Virol. – 2006. – Vol. 80. – P.9144-9150.



38. Rigopoulou E.I., Abbott W.G., Haigh P., Naoumov N.V. Blocking of interleukin-10 receptor—a novel approach to stimulate T-helper cell type 1 responses to hepatitis C virus // Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 117. – P.57-64.

39. Rhodes S.L., Erlich H., Im K.A., et al. Associations between the human MHC and sustained virologic response in the treatment of chronic hepatitis C virus infection // Genes. Immun. – 2008. – Vol. 9. – P.328-333.

40. Romero A.I., Lagging M., Westin J., et al. Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194. – P.895-903.

41. Romero-Gomez M., Eslam M., Ruis A., et al. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment // Liver International. – 2011. – Vol. 11. – P.443-460

42. Seegers D., Zwiars A., Strober W., et al. A TaqI polymorphism in the 3'UTR of the IL-12 p40 gene correlates with increased IL-12 secretion // Genes Immun. – 2002. – Vol. 3. – P.419-423.

43. Silverman R.H. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response // J. Virol. 2007. – Vol. 81. – P.12720-12729.

44. Stattermayer A.F., Strassl R., Maieron A., et al. Polymorphisms of interferon- $\lambda$ 4 and IL28B – effects on treatment response to interferon/ribavirin in patient with chronic hepatitis C // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2014. – Vol. 39. – P.104-111.

45. Suneetha P.V., Goyal A., Hissar S.S., et al. Studies on TAQ1 polymorphism in the 30 untranslated region of IL-12P40 gene in HCV patients infected predominantly with genotype 3 // J. Med. Virol. – 2006. – Vol. 78. – P.1055-1060.

46. Tarhuni A., Guyot E., Rufat P., et al. Impact of cytokine gene variants on the prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 61. №2. – P.342-350.

47. Tarrago A.M., da Costa A.G., Pimentel J.P., et al. Combined impact of hepatitis C virus genotype 1 and interleukin-6 an tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms on serum levels of pro-inflammatory cytokine in Brazilian HCV-infected patients // Hum. Immunol. – 2014. – Vol. 75. №11. – P.1075-1083.

48. Thio C.L., Goedert J.J., Mosbrugger T., et al. An analysis of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms and haplotypes with natural clearance of hepatitis C virus infection // Genes. Immun. – 2004. – Vol. 5. №4. – P.294-300.

49. Tsukada H., Ochi H., Maekawa T., et al. A polymorphism in MAPKAP3 affects response to interferon therapy for chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. – P.1796-1805.

50. Vecchiet J, Falasca K, Cacciatore P, et al. Association between plasma interleukin-18 levels and liver injury in chronic hepatitis C virus infection and non-alcoholic fatty liver disease // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2005. – Vol. 35. – P.415-422.

51. Wang Y, Kato N, Hoshida Y, et al. Interleukin-1 beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P.65-71.

52. Winning J, Claus R.A., Huse K, Bauer M. Molecular biology on the ICU. From understanding to treating sepsis // Minerva. Anesthesiol. – 2006. – Vol. 72. №5. – P.255-267.

53. Yee L.J., Im K., Borg B., et al. Interleukin-6 haplotypes and the response to therapy of chronic hepatitis C virus infection // Genes. Immun. – 2009. – Vol. 10. – P.365-372.

54. Yin L.M., Zhu W.F., Wei L., et al. Association of interleukin-12 p40 gene 3'-untranslated region polymorphism and outcome of HCV infection // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P.2330-2333.

55. Youssef S.S., Mostafa Abd El-A al A., Saad A., et al. Impact of IL12B gene rs 3212227 polymorphism on fibrosis, liver inflammation, and response to treatment in genotype 4 Egyptian hepatitis C patients // Dis. Markers. – 2013. – Vol. 35. №5. – P.431-437.

## REFERENCES

1. Abdullaev S.M. The clinical significance of cytokine gene polymorphism and gene hemochromatosis patients with chronic hepatitis C: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2008. – 28 p. (in Russian)

2. Avdoshina V.V., Dortman V.V., Kononkov V.I., et al. Prognosis for predisposal to development of viral hepatitis c based on g-308a tfa, t-330g il-2, c-590t il-4, c-703t il-5, and c-592a il-10 gene polymorphisms // Meditsinskaya Immunologia. – 2006. – Vol. 8. №5-6. – P.715-720. (in Russian)

3. Arsentieva N.A., Semenov A.V., Totolian Areg A. The role of cytokine genes polymorphism in hepatitis C virus infection // Infektsiya I Immunitet. – 2012. – Vol. 2. №4. – P.687-698. (in Russian)

4. Bychkov V.A. Molecular genetic evaluation of the role of interferon in patogeneze chronic hepatitis C: Thesis PhD (Medicine). – Tomsk, 2011. – 20 p. (in Russian)

5. Bychkov V.A., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V., et al. Associations of interferon gene polymorphisms OAS-1, OAS-3, PKR with chronic viral hepatitis C // Meditsinskaya Immunologia. – 2011. – №1. – P.93-100. (in Russian)

6. The genetic passport – the basis of individual and predictive medicine / Ed. V.S. Baranov. – St. Petersburg: N-L, 2009. – 528 p. (in Russian)

7. Klyarytskaya I.L., Stilidi E.I. Serum cytokines as markers of liver fibrosis and predictors of antiviral therapy efficiency in chronic hepatitis C // Krimskij Terapevticheskij Zhurnal. – 2013. – №1. – P.95-100. (in Russian)

8. Nikitin V.Y., Sukhina I.A., Ivanov A.M., et al. Activation markers of T lymphocytes in patients with chronic hepatitis C // Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal. – 2010. – № S5. – P.208-209. (in Russian)

9. Semenova N.A. The role of polymorphisms of genes APOE, HFE, SOD2 and IL6 in the pathogenesis of chronic hepatitis C: Thesis PhD (Medicine). – Tomsk, 2010. – 23 p. (in Russian)

10. Seminsky I., Serebrennikova S., Guzovskaya E., Semenov N. The role of cytokines in the pathogenesis of diseases (part 1) // Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2014. – №8. – P.30-33. (in Russian)

11. Moroz L.V., Yatsyk I.V. Immunogenetic profile in patients with chronic hepatitis C // Gepatologia. – 2011. – №2. – P.28-33. (in Ukrainian)

12. Ryabichenko V.V., Chemych M.D. Cytokines system and

gene polymorphism in viral hepatitis (literature review) // Journal of Clinical and Experimental Medical Research. – 2013. – Vol. 1. №1. – P.22-27. (in Ukrainian)

13. Abdou A.G., Asaad N.Y., Ehsan N., et al. The role of IL-28, IFN- $\gamma$ , and TNF- $\alpha$  in predicting response to pegylated interferon/ribavirin in chronic HCV patients. APMIS. – 2014. – Vol. 123. №1. – P.18-27.

14. Afzal M.S., Tahir S., Salman A., et al. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan // J. Infect. Dev. Ctries. – 2011. – Vol. 5. №6. – P.473-479.

15. Bouzgarrou N., Hassen E., Schvoerer E., et al. Association of interleukin-18 polymorphisms and plasma level with the outcome of chronic HCV infection // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80. – P.607-614.

16. Cacciarelli T.V., Martinez O.M., Gish R.G., et al. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. – P.6-9.

17. Da Silva N.M., Germano F.N., Vidales-Braz B.M., et al. Polymorphisms of IL-10 gene in patients infected with HCV under antiviral treatment in southern Brazil // Cytokine. – 2015. – Vol. 73. №2. – P.253-257.

18. Dogra G., Chakravarti A., Kar P., Chawla Y.K. Polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 gene promoter region in chronic hepatitis C virus patients and their effect on pegylated interferon-atherapy response // Hum. Immunol. – 2011. – Vol. 72. №10. – P.935-939.

19. Gao Q.J., Liu D.W., Zhang S.Y., et al. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. №44. – P.5610-5619.

20. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., et al. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. – 2009. – Vol. 461. – P.399-401.

21. Hamada H., Yatsuhashi H., Yano K., et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39. – P.457-458.

22. Helal S.F., Gomaa H.E., Thabet E.H., et al. Impact of IL-10 (-1082) promoter–single nucleotide polymorphism on the outcome of hepatitis C virus genotype 4 infection // Clin. Med. Insights: Gastroenterol. – 2014. – №7. – P.19-24.

23. Helbig K.J., George J., Beard M.R. A novel I-TAC promoter polymorphic variant is functional in the presence of replicating HCV in vitro // *J. Clin. Virol.* – 2005. – Vol. 32. – P.137-143.
24. Houldsworth A., Metzner M., Rossol S., et al. Polymorphisms in the IL-12B gene and outcome of HCV infection // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2005. – Vol. 25. – P.271-276.
25. Huang Y., Yang H., Borg B.B., et al. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104. №3. – P.985-990.
26. Ishida C., Ikebuchi Y., Okamoto K., Murawaki Y. Functional gene polymorphisms of interleukin-10 are associated with liver disease progression in Japanese patients with hepatitis C virus infection // *Intern. Med.* – 2011. – Vol. 50. №7. – P.659-666.
27. Jia H.Y., Du J., Zhu S.H., et al. The roles of serum IL-18, IL-10, TNF-alpha and sIL-2R in patients et al. The roles of serum IL-18, IL-10, TNF-alpha and sIL-2R in patients with chronic hepatitis C // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2002. – №1. – P.378-382.
28. Justesen J., Hartmann R., Kjeldgaard N.O. Gene structure and function of the 2'-5'-oligoadenylate synthetase family // *Cell, and Mol. Life Sci.* – 2000. – Vol. 57. №11. – P.1593-1612.
29. Lio D., Caruso C., Di Stefano R., et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms and the recovery from HCV infection // *Hum. Immunol.* – 2003. – Vol. 64. – P.674-680.
30. Mandour M., Nemr N., Kishk R., Ahmed E. Impact of the IL-18 gene polymorphism in response to antiviral therapy in chronic HCV genotype 4 patients // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2014. – Vol. 47. №2. – P.137-142.
31. Mangia A., Santoro R., Piattelli M., et al. IL-10 haplotypes as possible predictors of spontaneous clearance of HCV infection // *Cytokine.* – 2004. – Vol. 25. – P.103-109.
32. Manohar K., Suneetha P.V., Sukriti et al. Association of IL-18 promoter polymorphism with liver disease severity in HCV-infected patients // *Hepatol. Int.* – 2009. – Vol. 3. №2. – P.371-377.
33. Mosbrugger T.L., Duggal P., Goedert J.J., et al. Large-Scale candidate gene analysis of spontaneous hepatitis C virus clearance // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 201. №9. – P.1371-1380.
34. Moura A.S., Carmo R.A., Teixeira A.L., et al. Soluble inflammatory markers as predictors of virological response in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon- $\alpha$  plus ribavirin // *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* – 2011. – Vol. 106. №1. – P.38-43.
35. Mueller T., Mas-Marques A., Sarrazin C., et al. Influence of interleukin 12B (IL-12B) polymorphisms on spontaneous and treatment-induced recovery from hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 41. – P.652-658.
36. Nelson D.R., Tu Z., Soldevila-Pico C., et al. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P.859-868.
37. Paladino N., Fainboim H., Theiler G., et al. Gender susceptibility to chronic hepatitis C virus infection associated with interleukin 10 promoter polymorphism // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P.9144-9150.
38. Rigopoulou E.I., Abbott W.G., Haigh P., Naoumov N.V. Blocking of interleukin-10 receptor-a novel approach to stimulate T-helper cell type 1 responses to hepatitis C virus // *Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 117. – P.57-64.
39. Rhodes S.L., Erlich H., Im K.A., et al. Associations between the human MHC and sustained virologic response in the treatment of chronic hepatitis C virus infection // *Genes. Immun.* – 2008. – Vol. 9. – P.328-333.
40. Romero A.I., Lagging M., Westin J., et al. Interferon (IFN)-gamma inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194. – P.895-903.
41. Romero-Gomez M., Eslam M., Ruis A., et al. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment // *Liver International.* – 2011. – Vol. 11. – P.443-460.
42. Seegers D., Zwiers A., Strober W., et al. A TaqI polymorphism in the 3'UTR of the IL-12 p40 gene correlates with increased IL-12 secretion // *Genes Immun.* – 2002. – Vol. 3. – P.419-423.
43. Silverman R.H. Viral encounters with 2'5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81. – P.12720-12729.
44. Stattermayer A.F., Strassl R., Maieron A., et al. Polymorphisms of interferon- $\lambda$ 4 and IL28B – effects on treatment response to interferon/ribavirin in patient with chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 39. – P.104-111.
45. Suneetha P.V., Goyal A., Hissar S.S., et al. Studies on TAQ1 polymorphism in the 30 untranslated region of IL-12P40 gene in HCV patients infected predominantly with genotype 3 // *J. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 78. – P.1055-1060.
46. Tarhuni A., Guyot E., Rufat P., et al. Impact of cytokine gene variants on the prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. №2. – P.342-350.
47. Tarrago A.M., da Costa A.G., Pimentel J.P., et al. Combined impact of hepatitis C virus genotype 1 and interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms on serum levels of pro-inflammatory cytokine in Brazilian HCV-infected patients // *Hum. Immunol.* – 2014. – Vol. 75. №11. – P.1075-1083.
48. Thio C.L., Goedert J.J., Mosbrugger T., et al. An analysis of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms and haplotypes with natural clearance of hepatitis C virus infection // *Genes. Immun.* – 2004. – Vol. 5. №4. – P.294-300.
49. Tsukada H., Ochi H., Maekawa T., et al. A polymorphism in MAPKAPK3 affects response to interferon therapy for chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P.1796-1805.
50. Vecchiet J., Falasca K., Cacciatore P., et al. Association between plasma interleukin-18 levels and liver injury in chronic hepatitis C virus infection and non-alcoholic fatty liver disease // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2005. – Vol. 35. – P.415-422.
51. Wang Y., Kato N., Hoshida Y., et al. Interleukin-1 beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P.65-71.
52. Winning J., Claus R.A., Huse K., Bauer M. Molecular biology on the ICU. From understanding to treating sepsis // *Minerva. Anesthesiol.* – 2006. – Vol. 72. №5. – P.255-267.
53. Yee L.J., Im K., Borg B., et al. Interleukin-6 haplotypes and the response to therapy of chronic hepatitis C virus infection // *Genes. Immun.* – 2009. – Vol. 10. – P.365-372.
54. Yin L.M., Zhu W.F., Wei L., et al. Association of interleukin-12 p40 gene 3'-untranslated region polymorphism and outcome of HCV infection // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P.2330-2333.
55. Youssef S.S., Mostafa Abd El-A al A., Saad A., et al. Impact of IL12B gene rs 3212227 polymorphism on fibrosis, liver inflammation, and response to treatment in genotype 4 Egyptian hepatitis C patients // *Dis. Markers.* – 2013. – Vol. 35. №5. – P.431-437.

#### Информация об авторе:

Малов Сергей Игоревич – аспирант, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: lynx2000@mail.ru

#### Information About Author:

Malov Sergey I. – postgraduate student, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., d. 1, e-mail: lynx2000@mail.ru

© ЦЫРЕТОРОВА С.С., БАРДЫМОВА Т.П., ПРОТАСОВ К.В., ДОНИРОВА О.С., МИСТЯКОВ М.В. – 2015  
УДК 616.12-005.4:616.379-008.64

#### ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Сэсэг Самбуевна Цыреторова<sup>1</sup>, Татьяна Прокопьевна Бардымова<sup>1</sup>, Константин Викторович Протасов<sup>1</sup>,  
Оюна Сергеевна Донирова<sup>2</sup>, Максим Викторович Мистяков<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф.

В.В. Шпрах, кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Т.П. Бардымова; <sup>2</sup>Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ, гл. врач – к.м.н. Е.Ю. Лудупова)

**Резюме.** Распространение сахарного диабета 2 типа в большинстве стран превышает все прогнозы. Продолжительность жизни больных сахарным диабетом 2 типа в среднем на 5 лет меньше, чем у лиц без диабета. К основным причинам относят прогрессирование атеросклероза с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов на фоне гипергликемии. Отмечается, что некоторые популяции имеют свои особенности в развитии как сахарного диабета, так и атеросклеротических процессов. В обзоре представлены этнические особенности сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца, в том числе сравнительные данные факторов риска и распространенности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, этнические особенности.

#### ETHNIC FEATURES OF DIABETES MELLITUS AND CORONARY HEART DISEASE

S.S. Tsyretorova<sup>1</sup>, T.P. Bardymova<sup>1</sup>, K.V. Protasov<sup>1</sup>, O.S. Donirova<sup>2</sup>, M.V. Mistyakov<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** The prevalence of the type 2 diabetes exceeds all prognoses in most countries. The life expectancy in patients with the type 2 diabetes is in average 5 years less than in people without diabetes. The main reason is progression of atherosclerosis with atherosclerotic injury of coronary vessels on the background of hyperglycemia. It is noted that some populations have their own specific features in the development of both diabetes and atherosclerosis. The review presents the ethnic characteristics of type 2 diabetes and coronary heart disease including comparative figures of risk factors and their prevalence.

**Key words:** type 2 diabetes, coronary heart disease, dyslipidemia, ethnic characteristics.

В последние годы распространенность сахарного диабета (СД) в мире приобрела масштабы эпидемии и продолжает неуклонно возрастать [28]. Рост числа больных СД связан с увеличением продолжительности жизни, распространенности избыточной массы и ожирения, малоподвижного образа жизни [33,40]. Вместе с тем, накоплены многочисленные доказательства тесной взаимосвязи СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), между тем коронарная болезнь сердца является самой частой причиной смерти у больных СД [7,9]. Одним из первых, где эта связь была убедительно продемонстрирована, оказалось Фремингемское исследование, согласно которому абсолютный риск коронарной смерти при диабете был в два раза выше у мужчин, в 4,7 раз – у женщин, по сравнению с лицами без СД [52]. Известно, что по сравнению с общей популяцией смертность от сердечно-сосудистых причин у больных СД значительно выше, так у мужчин выше в 2-3 раза, а у женщин – в 5 раз [5].

В большинстве экономически развитых стран ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее положение в структуре общей смертности в России [18]. Особое место в структуре смертности у пациентов с СД 2 типа занимает инфаркт миокарда (ИМ) [5]. ИМ у больных СД характеризуется высокой частотой ранних осложнений, неблагоприятным отдаленным прогнозом из-за диффузного поражения коронарных артерий и нарушения микроциркуляции [36]. К частым исходам инфаркта миокарда относят формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). Инфаркт миокарда у больных СД характеризуется тяжелым течением и плохим прогнозом, что диктует необходимость своевременной диагностики и терапии [15].

Официальная статистика свидетельствует, что смертность от ИМ в России преобладает у мужчин трудоспособного возраста, однако замечено, что смертность от ИМ у женщин с возрастом увеличивается, от повторного ИМ – выросла за десять лет на 33,7%, в первые сутки после поступления в стационар летальность составляет около 40% [20].

Крупное британское исследование UKPDS, в котором приняли участие 5102 больных с СД 2 типа, показало, что сердечно-сосудистые осложнения относятся к основным причинам смертности. У больных СД, получавших интенсивную терапию, было достигнуто не

только снижение уровня гемоглобина A1c (HbA1c), но и снижение относительного риска развития ИМ [49].

Исследования, проведенные в Южной Азии, показали более высокую распространенность СД, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности у пациентов коренной национальности в отличие от европейцев. Более того, для представителей коренной национальности характерен более молодой возраст на момент наступления ИМ, в отличие от европеоидных пациентов. Однако, пациенты белой расы имели более высокий уровень смертности после перенесенного ИМ, нежели пациенты азиатской национальности [26]. Другое сравнительное исследование ИМ у молодых женщин китайской, малайской и индийской этнических групп показало, что СД, гипертензия и дислипидемия были распространены в исследуемых группах, однако дислипидемия более характерна для индийских пациентов, в то время как СД более распространен среди больных малайского происхождения [54].

M. Hanifah с соавт. установили, что выходцы из Южной Азии с ИМ реже имели СД и артериальную гипертензию по сравнению с коренным населением Катара, у которых была выше внутрибольничная смертность. Кроме того, авторы обратили внимание на существенные различия в возрасте, так у пациентов с ИМ из Южной Азии средний возраст был 47 лет, а у больных ИМ – жителей Катара – 61 год. Среди выходцев из Южной Азии курильщиков было в 2 раза больше, чем среди катарцев [31]. Проведенный анализ коронарных факторов риска в основных этнических группах Малайзии (китайцы, индийцы и малайцы) показал, что индийцы имели высокий уровень холестерина и распространенности СД, для малайцев характерна высокая распространенность гипертензии и гипертриглицеридемии, а китайцы, как правило, имели низкую распространенность факторов риска ИБС, чем индийцы и малайцы [37].

E.J. Lail и соавт. установили, что выходцы из Южной Азии и китайцы чаще имели следующие предикторы ИБС: СД, артериальную гипертензию и низкую приверженность к лечению, чем представители других национальностей [38].

В 2013 году группа ученых под руководством Т.К. Wang в Новой Зеландии обнаружила, что у коренного населения (маори) результаты после коронарного шунтирования были более негативными по сравнению с европеоидным населением из-за высокой распростра-



ненности сердечной недостаточности, СД, курения, избыточной массы и ожирения [51]. В другом исследовании, проведенном в Нью-Мексико, доказано, что индейцы с детского возраста имели предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, а показатели массы тела индейских детей превышали показатели NHANES-II (The second National Health and Nutrition Examination Survey) [32]. Исследования, проведенные у пациентов с ИБС негроидной и европеоидной рас, показали, что представители негроидной расы женского пола, имели высокий индекс массы тела, артериальную гипертонию, длительный стаж диабета, высокий уровень HbA1c, высокие показатели холестерина, ЛПНП, ЛПВП на фоне низкого уровня триглицеридов по сравнению с представителями европейцами [27].

Мультицентровое исследование MILIS (Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size), в котором принимали участие пациенты негроидной и европеоидной популяций с подтвержденным диагнозом инфаркта миокарда, показало, что прогноз заболевания у черных женщин был хуже, чем у европейских женщин, кроме того, в группе женщин-негроидов, отмечался высокий уровень смертности – 48% [48].

Анализ, проведенный J.C. McSweeney и соавт., показал, что, черные женщины в возрасте до 50 лет с ожирением и СД имели более выраженные клинико-лабораторные симптомы ИМ, а для пожилых белых женщин без ожирения и диабета характерен ИМ без выраженных симптомов инфаркта [42]. Аналогичные результаты опубликованы в работе Well-integrated Screening and Evaluation for Women Across the Nation (WISEWOMAN), в которой сравнивали женщин разных этнических групп (негроидной расы, выходцев из Латинской Америки, европеоидной расы и коренных жителей Аляски). Отмечено, что представительницы негроидной популяции имели худшие показатели по индексу массы тела (ИМТ), СД, уровню артериального давления, а представительницы европеоидной расы – высокие уровни общего холестерина [29]. Высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний характерен для афроамериканцев по сравнению с европейцами [45]. В свою очередь выходцы из Латинской Америки имели более молодой возраст на момент ИМ в сравнении с нелатиноамериканской белой расой [44]. Доказано, что распространенность СД у выходцев из Латинской Америки выше, чем у европейцев [43].

Норвежские ученые доказали, что по сравнению с коренными норвежцами, перенесшими ИМ, остальные пациенты имели более высокие риски развития ИМ, так наличие СД 2 типа регистрировалось в три раза чаще, чем у коренного населения, пришлое население имело более низкие уровни липопротеидов высокой плотности [25].

В работе Shahini с соавт. обратили внимание на компоненты метаболического синдрома и предикторы ИБС у туркменских женщин, включающие высокие уровни глюкозы натощак, низкий уровень ЛПВП, высокий уровень триглицеридов, большую окружность талии и высокий уровень кровяного давления [46].

Среди народов российского Севера проводились исследования, которые показали, что у коренных жителей Севера смерть чаще наступает из-за патологии сердечно-сосудистой системы в отличие от лиц некоренной национальности [2]. Главной причиной смертности от сердечно-сосудистых катастроф отмечена дислипидемия, развивающаяся чаще среди пришлое населения, длительное время проживающего на Крайнем Севере. Среди коренного населения с традиционным образом жизни дислипидемия встречается значительно реже. Обращается внимание, что, скорее всего это связано с особенностями питания, включающими частое употребление рыбы, содержащей  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот [12,17]. В исследованиях также говорится, что у коренного населения Якутии показатели липидного профиля более благоприятны в сравнении с пришлое населением. Это касается как северных народов,

так и других этносов Сибири, относящихся к монголоидной расе [6,10].

А.Н. Романова в своей работе доказала, что для пациентов с ИБС мужского пола коренной национальности Якутии характерно однососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла, тогда как у больных ИБС пришлое населения чаще встречается многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла. К тому же особенностью, характерной для пациентов некоренной национальности, является более выраженная степень тяжести стенозирующего поражения коронарных артерий, вплоть до окклюзии [21]. У коренного населения Якутии атеросклероз коронарных артерий выражен существенно меньше и развивается в старших возрастных группах относительно пришлое населения [1]. Согласно данным якутского Регистра инфаркта миокарда установлено, что для больных ИМ якутской национальности более характерны предшествующая инфаркту стенокардия и острые нарушения мозгового кровообращения. У коренных народов Севера, проживающих на Чукотке, зарегистрированы низкие показатели заболеваемости и смертности от ИБС, хотя традиционный рацион питания включал большое количество жиров и холестерина [3].

В сравнительном исследовании, проведенном в Приамурье, у всех групп коренного населения (эвены, нанайцы, ульчи) показатели липидного спектра более благоприятны в сравнении с показателями пришлое населения. В частности, эвены имеют уровни общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП существенно ниже, а ЛПВП выше, чем у пришлое населения. У ульчей и нанайцев показатели липидного спектра оказались лучше аналогичных показателей липидограмм пришлое населения [22]. В работе О.С. Луноговой и соавт. выделены факторы развития атеросклероза у мужчин-киргизов: ожирение, гипертриглицеридемия, повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови, а также низкая концентрация аполипопротеина Е (апо-Е) [11]. Предполагается, что апо-Е, являясь важным компонентом метаболизма липидов, в развитии атеросклероза может играть как атерогенную, так и антиатерогенную роль. В некоторых экспериментальных исследованиях было показано, что ускоренное развитие атеросклеротических изменений может быть вызвано снижением экспрессии апо-Е в сосудистой стенке [30,50].

В популяции шорцев, проживающих в юго-восточной части Западной Сибири, распространенность ИБС составляла 6,2%, у некоренных жителей – 10,2%. Среди больных ИБС некоренной национальности распространенность ожирения выше, а липидный спектр крови менее благоприятный в сравнении с больными ИБС в популяции шорцев [19]. В Республике Алтай также выявлены различия в липидном составе у коренного и пришлое населения. У больных ИБС тубаларской национальности средние значения общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и индекса атерогенности значимо ниже по сравнению с некоренными жителями [14].

В исследовании В.В. Киреевой и соавт. доказано, что развитие ИБС в бурятской популяции развивается при сочетании СД, дислипидемии, отягощенной наследственности, у некоренной популяции – сахарного диабета, дислипидемии и артериальной гипертензии. Однако, у лиц бурятской популяции дислипидемия играет существенно меньшую роль, а отягощенная наследственность и избыточная масса тела или ожирение значительно большую роль, по сравнению с русской популяцией с ИБС [8].

Известно, что от заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирает больше больных СД, чем от других причин [4,52]. К причинам выраженного поражения сосудистого русла относят гипергликемию, которая является таким же фактором риска для развития атеросклероза и сердечно-сосудистой недостаточности, как уровень холестерина и артериального давления. При

СД поражается микро- и макрососудистое русло, в том числе коронарные сосуды, такое универсальное поражение сосудов не происходит ни при одном другом заболевании. Для больных СД и ИМ характерна высокая частота осложнений, включающих кардиогенный шок, хроническую сердечную недостаточность, нарушения сердечного ритма, высокую летальность [5].

Инсулинорезистентность у СД 2 типа более распространена у выходцев из Южной Азии, нежели у людей западноевропейского происхождения. Установлено, что больные ИБС южноазиатского происхождения имели низкий ИМТ относительно европейцев, однако у них зарегистрирована более интенсивная выработка эндогенной глюкозы, указывавшей на высокую печеночную инсулинорезистентность [53].

В исследовании R.S. Piccolo и соавт. сравнивались три этнические группы (негроидная, испаноязычная популяция и белая раса) и выяснилось, что афроамериканские и испаноязычные участники исследования имели риск возникновения СД 2 типа в 2,89 раза и 1,48 раза выше соответственно по сравнению с белыми участниками [43].

L.T. Lee и соавт. опубликовали данные о том, что в южно-восточной части США (известной как StrokeBelt – пояс инсульта) распространенность предиабета выше у представителей негроидной и европеоидной популяций относительно показателей лиц, проживающих в других регионах США. Между тем, распространенность предиабета была выше среди представителей негроидной популяции независимо от региона проживания [39]. Анализ данных обнаружил связь между гликемическим контролем и приверженностью к лечению в США. Процент выходцев из Латинской Америки больных СД 2 типа  $HbA1c < 7,0\%$  составлял всего 24,4%, а количество не знающих свой уровень  $HbA1c$  – 55,4%. Приверженность к лечению среди данной группы больных была ниже в сравнении с другими этническими группами. Наоборот, больные СД 2 типа из числа американских индейцев и европеоидных пациентов имели лучшие результаты гликемического контроля,  $HbA1c$  и приверженности к лечению [41].

В исследовании M. Shih продемонстрировано, что у представителей азиатской популяции наблюдается более высокая скорость распространения диабета на фоне низких показателей ИМТ в отличие от европейской популяции. Распространенность СД была значительно выше среди филиппинцев и выходцев из Южной Азии по сравнению с выходцами из Восточной Азии и Вьетнама [47].

Проведенный анализ среди городского населения Израиля установил, распространенность СД 2 типа среди представителей арабской национальности в два раза выше, чем среди лиц еврейской популяции. Помимо этого, средний возраст больных СД 2 типа среди арабов составлял 57 лет, а среди евреев – 68 лет [34]. Тревожно высокий показатель распространенности диабета (50%) обнаружен среди арабских женщин старше 50 лет [35].

Доказано, что среди коренных жителей Дальнего

Востока и Севера СД встречаются реже, нежели среди пришлового европеоидного населения [16]. Установлено, что в Якутии у больных с СД 2 типа ожирение встречалось у 33,8% представителей коренного населения, а у некоренного – составило 53,1%. Компенсация диабета по уровню  $HbA1c$  у больных СД 2 типа коренного населения достигнута у 27,9% и у 31,2% – пришлового населения. Обращает внимание, что длительность СД у больных якутской национальности была больше относительно «пришлых» больных, но частота поздних осложнений не отличалась, в свою очередь ИБС в группе коренного населения наблюдалась у 36,7% больных и в группе некоренного населения – у 62,5% [23].

Пациенты чувашской национальности с СД 2 типа в большей мере подвержены развитию выраженных микрососудистых осложнений (диабетическая нефропатия, ретинопатия) по сравнению с пациентами не коренной национальности, несмотря на прочие равные условия, включающие возраст, длительность диабета, состояние углеводного, липидного и пуринового обмена, параметры АД [24]. В других работах показано, что у тувинцев распространенность СД 2 типа старше 20 лет в 4 раза ниже, в отличие от пришлового населения. Такие факторы риска СД 2 типа, как наследственная предрасположенность, избыточная масса тела и ожирение среди представителей тувинской популяции встречаются значительно реже относительно пришлового населения. Кроме того, у коренного населения женского пола развитие ожирения сопровождалось повышением уровня кортизола и триглицеридов в крови относительно больных СД других национальностей [13].

Таким образом, отмечается неуклонный рост заболеваемости СД в связи, с чем диабет является приоритетным направлением национальных программ здравоохранения в большинстве стран мира. Основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД является поражение сердечно-сосудистой системы. Трудности диагностики и лечения ИМ у пациентов с СД диктуют необходимость дальнейшего изучения вопросов, связанных с заболеваниями, в том числе в разных популяциях. Изучение этнических особенностей механизмов развития СД и формирования сосудистых осложнений будет полезно для выбора наиболее эффективных схем лечения и проведения мероприятий профилактического характера в регионах с населением неоднородным по национальному составу.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 09.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аргунов В.А., Башарин К.Г., Жиркова В.Н. и др. Атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца в Якутии: вопросы патологической анатомии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – №2. – С.45-47.
2. Архипова Н.С., Арьев А.Л., Попова Е.К. и др. Выживаемость больных гериатрического возраста коренной и некоренной национальности с ишемической болезнью сердца в Республике Саха (Якутия): анализ пятилетнего казначественного наблюдения // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25. №1. – С.95-99.
3. Гырколькау Л.А., Щербакова Л.В., Иванова М.В. Содержание липидов в крови и частота дислипидемий у коренных жителей Чукотки // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – №5. – С.79-83.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007-2012 // Сахарный диабет. – 2013. – №2S. – С.1-47.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с.
6. Иванова О.Н., Прокофьев С.А. Смирнова Н.Б. и др. Ассоциация полиморфизма гена RPN22 сахарным диабетом 1 типа в различных популяциях РФ // Сахарный диабет. – 2013. – №2. – С.4-10.
7. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность:



современное понимание проблемы. Особенности ведения больных с сахарным диабетом (сообщение 17) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 80. №5. – С.93-99.

8. Киреева В.В., Орлова Г.М., Верлан Н.В. и др. Прогностическая роль факторов риска ишемической болезни сердца в разных этнических группах Прибайкалья // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №7. – С.34-36.

9. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Шпрах В.В. и др. Система глутатиона крови при цереброваскулярных заболеваниях и коррекция ее нарушений альфа-липоевой кислотой // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение "Инсульт". – 2008. – №9. – С.68-73.

10. Кривошапкина З.Н. Биохимический спектр сыворотки крови как отражение адаптивных метаболических процессов у жителей высоких широт: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Якутск, 2010. – 18 с.

11. Лунегова О.С., Павленко М.А., Керимкулова А.С. и др. Взаимосвязь уровня аполипопротеина Е в сыворотке крови с коронарной болезнью сердца и атеросклерозом сонных артерий у мужчин-киргизов с дислипидемией // Терапевтический архив. – 2010. – №9. – С.18-23.

12. Маслов Л.Н., Вичужанова Е.А., Горбунов А.С., Цибульников С.Ю. Роль дислипидемии в патогенезе сосудистых катастроф среди населения Заполярья // Вестник РАМН. – 2014. – №7/8. – С.133-136.

13. Монгуш Б.Д. Клинические и гормонально-метаболические особенности ожирения и сахарного диабета 2 типа у коренных и пришлых жителей Республики Тыва: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2011. – 24 с.

14. Мулерова Т.А., Филимонов С.Н., Онищенко Е.Г. и др. Артериальная гипертензия и нарушения липидного обмена у тубаларов и некоренного населения Республики Алтай // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8. – С.372-376.

15. Недосугова Л.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. – 2013. – №2. – С.26-35.

16. Никитин Ю.П., Воевода М.И., Симонова Г.И. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке // Вестник РАМН. – 2012. – №1. – С.66-74.

17. Никитин Ю.П., Татарина О.В., Макаренко К.В. Этнические особенности липидного профиля крови жителей Сибири в возрасте 60-69 лет // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – №12. – С.62-67.

18. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – №1. – С.4-9.

19. Огарков М.Ю. Особенности полиморфизма гена аполипопротеина Е, распространенность ишемической болезни сердца, ее основных метаболических и неметаболических факторов риска у коренного населения Горной Шории: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Кемерово, 2004. – 46 с.

20. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карнов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. // Терапевтический архив. – 2013. – №4. – С.4-10.

21. Романова А.Н. Сравнительная характеристика коронарного атеросклероза и его факторов риска у коренных и некоренных мужчин Якутии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 22 с.

22. Рябова Т.И., Попова Т.В. Липидный спектр сыворотки крови у коренного (эвены, нанайцы, ульчи) и пришлого населения Приамурья // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №4. – С.106-108.

23. Сыдыкова Л.А., Гагарин В.И. Особенности сахарного диабета 2 типа у коренного населения Севера // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – №7. – С.62-64.

24. Хабарова О.Ю. Связь этнических и генетических (I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента) факторов с течением сахарного диабета типа 2: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 24 с.

25. Abdelnoor M., Eritsland J., Brunborg C., Halvorsen S. Ethnicity and acute myocardial infarction: risk profile at presentation, access to hospital management, and outcome in Norway // Vascular Health and Risk Management. – 2012. – Vol. 8. – P.505-515.

26. Ayanian J.Z. Diversity in Cardiovascular Outcomes

Among Chinese and South Asian Patients // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P.1550-1552.

27. Beohar N., Davidson C.J., Massaro E.M., et al. The impact of race/ethnicity on baseline characteristics and the burden of coronary atherosclerosis in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial // Am. Heart J. – 2011. – Vol. 161. – P.755-763.

28. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. №39. – P.3035-3087.

29. Finkelstein E.A., Khavjou O.A., Mobley L.E., et al. Racial/Ethnic Disparities in Coronary Heart Disease Risk Factors among WISEWOMAN Enrollees // Journal of women's health. – 2004. – Vol. 13. – P.503-516.

30. Gough P.J., Raines E.W. Gene therapy of apolipoprotein E-deficient mice using a novel macrophage-specific retroviral vector // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P.485-491.

31. Hanifah M., Hadi H.A.R., Bener A., et al. Racial variation in clinical characteristic and outcome in patients presenting with acute myocardial infarction: comparison between Qatari and South Asian patients in Qatar // Heart Views. – 2006. – Vol. 4. – P.126-131.

32. Heyward V.H., Harris M.B. Physical characteristics related to coronary heart disease risk factors: comparison of hispanics and navajo, acoma and lagunaindians in new Mexico // Am. J. Health Promot. – 1988. – Vol. 3. – P.25-32.

33. IDF Diabetes Atlas.6th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.

34. Kalter-Leibovici O., Chetrit A., Lubin F., et al. Adult-onset diabetes among Arabs and Jews in Israel: a population-based study // Diabet Med. – 2012. – Vol. 29. – P.748-754.

35. Kalter-Leibovici O., Younis-Zeidan N., Atamna A., et al. Lifestyle intervention in obese Arab women: a randomized controlled trial // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170. – P.970-976.

36. Keith A.A., Steg P.G., Kim A.E., et al. For the GRACE investigators decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P.1892-1900.

37. Khor G.L. Ethnic characteristics of coronary heart disease risk factors and mortality in peninsular Malaysia // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 1994. – Vol. 3. – P.93-98.

38. Lai E. J., Grubisic M., Palepu A., et al. Cardiac medication prescribing and adherence after acute myocardial infarction in Chinese and South Asian Canadian patients // Cardiovascular Disorders. – 2011. – Vol. 11. – P.56.

39. Lee L.T., Alexandrov A.W., Howard V.J. Race, regionality and pre-diabetes in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study // Prev. Med. – 2014. – Vol. 63. – P.43-47.

40. Lee P., Swarbrick M.M., Ho K.K.Y. Brown Adipose Tissue in Adult Humans: A Metabolic Renaissance // Endocrine Reviews. – 2013. – Vol. 34. №3. – P.413-438.

41. Lopez J.M., Bailey R.A., Rupnow M.F., Annunziata K. Characterization of type 2 diabetes mellitus burden by age and ethnic groups based on a nationwide survey // Clin. Ther. – 2014. – Vol. 36. – P.494-506.

42. McSweeney J.C., Cleves M.A., Zhao W., et al. Cluster analysis of women's prodromal and acute myocardial infarction symptoms by race and other characteristics // J. Cardiovasc. Nurs. – 2010. – Vol. 25. – P.311-322.

43. Piccolo R.S., Duncan D.T., Pearce N., McKinlay J.B. The role of neighborhood characteristics in racial/ethnic disparities in type 2 diabetes: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey // Soc. Sci. Med. – 2015. – Vol. 130. – P.79-90.

44. Romero T., Velez P., Glaser D., Romero C.X. Do Gender and Race/Ethnicity Influence Acute Myocardial Infarction Quality of Care in a Hospital with a Large Hispanic Patient and Provider Representation // Cardiology Research and Practice. – 2013. – Vol. 1. – P.7.

45. Schmiegelow M.D., Hedlin H., Mackey R.H., et al. Race and ethnicity, obesity, metabolic health, and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women // J. Am. Heart. Assoc. – 2015. – Vol. 20. – P.4.

46. Shahini N., Shahini I., Marjani A. Prevalence of metabolic syndrome in Turkmen ethnic groups in Gorgan // J. Clin. Diagn. Res. – 2013. – Vol. 7. – P.1849-1851.

47. Shih M., Du Y., Lightstone A.S., et al. Stemming the tide:

rising diabet prevalence and ethnic subgroup variation among Asians in Los Angeles County // *Prev. Med.* – 2014. – Vol. 63. – P.90-95.

48. *Tofler G.H., Stone P.H., James E., et al.* Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: Adverse prognosis for women, particularly black women // *Journal of American college of cardiology.* – 1987. – Vol. 9. – P.473-482.

49. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P.837-853.

50. *Van Eck M., Herijgers N., Vidgeon-Hart M., et al.* Accelerated atherosclerosis in C57B1/6 mice transplanted with ApoE-deficient bone marrow // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 150. – P.71-80.

51. *Wang T.K., Ramanathan T., Stewart R., et al.* Maori have worse outcomes after coronary artery bypass grafting than Europeans in New Zealand // *N. Z. Med. J.* – 2013. – Vol. 126. – P.12-22.

52. *Wilson P.W., Anderson K.M., Kannel W.B.* Epidemiology of Diabetes Mellitus in the Elderly: the Framingham Offspring Study. // *Am. J. Med.* – 1986. – Vol. 80 (5A). – P.3-9.

53. *Wium C., Gulseth H.L., Eriksen E.F., Birkeland K.I.* Characteristics of glucose metabolism in Nordic and South Asian subjects with type 2 diabetes // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 31 – P.8-12.

54. *Xie C.B., Chan M.Y., Teo S.G., et al.* Acute myocardial infarction in young Asian women: a comparative study on Chinese, Malay and Indian ethnic groups // *Singapore Med. J.* – 2011. – Vol. 52 – P.835-839.

## REFERENCES

1. *Argunov V.A., Basharin K.G., Jirkova V.N., et al.* Atherosclerosis of coronary arteries and ischemic heart disease in Yakutia: a question of pathological anatomy // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2007. – №2. – P.45-47. (in Russian)

2. *Archipova N.S., Ar'ev A.L., Popova E.K., et al.* The survival rate of patients with geriatric indigenous and non-indigenous with coronary heart disease in the Republic of Sakha (Yakutia): the analysis of the five-year follow-up // *Uspekhi Gerontologii.* – 2012. – Vol. 25. №1. – P.95-99. (in Russian)

3. *Gyrgol'kau L.A., Shherbakova L.V., Ivanva M.V.* Content of blood lipids and frequency of dyslipoproteidemia in indigenous inhabitants of Chukotka // *Bulleten SB RAMS.* – 2011. – Vol. 5. №3. – P.79-83. (in Russian)

4. *Dedov I.I., Shestakova M.V.* Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme // *Sakharnyj Diabet.* – 2013. – №2S. – P.1-47. (in Russian)

5. *Dedov I.I., Shestakova M.V.* Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prophylaxis. – Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. – 808 p. (in Russian)

6. *Ivanova O.N., Prokof'ev S.A., Smirnova N.B., et al.* PTPN22 polymorphisms associated with type 1 diabetes mellitus in ethnic populations of Russian Federation // *Sakharnyj Diabet.* – 2013. – №2. – P.4-10. (in Russian)

7. *Kalyagin A.N.* Chronic heart failure: modern understanding of the problem. Features of patients with diabetes mellitus (the message 17) // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2008. – Vol. 80. №5. – P.93-99. (in Russian)

8. *Kireeva V.V., Orlova G.M., Verlan N.V., et al.* Prognostic significance of ischemic heart disease risk factors among the ethnic group near the lake Baikal // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2009. – №7. – P.34-36. (in Russian)

9. *Kolesnichenko L.S., Kulinsky V.I., Shprakh V.V., et al.* The blood glutathione system in cerebral diseases and its treatment with alpha-lipoic acid // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Prilozhenie "Insult".* – 2008. – №9. – P.68-73. (in Russian)

10. *Krivoshapkina Z.N.* Biochemical spectrum of blood serum as a reflection of the adaptive metabolic processes at high latitudes residents. – Yakutsk, 2010. – 18 p. (in Russian)

11. *Lunegova O.S., Pavlenko M.A., Kerimkulova A.S., et al.* Association of the serum level of apolipoprotein E with coronary artery disease and carotid artery atherosclerosis in kyrgyz men with dyslipidemia // *Terapevticheskij Arhiv* – 2010. – №9 – P.18-23. (in Russian)

12. *Maslov L.N., Vychuzhanova E.A., Gorbunov A.S., Tsubulnikov S.Yu.* Role of Dyslipidemia in Pathogenesis of Vascular Events Among Arctic Circle Population // *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* – 2014. – №7-8. – P.133-136. (in Russian)

13. *Mongush B.D.* Clinical, hormonal and metabolic features of obesity and type 2 diabetes in indigenous and alien residents of the Republic of Tyva. – Novosibirsk, 2011. – 24 p. (in Russian)

14. *Mulerova T.A., Filimonov S.N., Onishchenko E.G., et al.* Arterial hypertension and disturbance of the lipid metabolism among tubular and nonindigenous population in the Altai Republic // *Fundamentalnye Issledovaniya* – 2012. – №8. – P.372-376. (in Russian)

15. *Nedosugova L.V.* Sulfonylureas and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus // *Sakharnyj Diabet.* –

2013. – №2. – P.26-35. (in Russian)

16. *Nikitin Y.P., Voevoda M.L., Simonova G.I.* Diabetes mellitus and metabolic syndrome in Siberia and in the Far East // *Bulleten RAMS.* – 2012. – №1. – P.66-74. (in Russian)

17. *Nikitin Yu.P., Tatarinov O.V., Makarenkova K.V.* Ethnic characteristics of the blood lipid profile of residents of Siberia at the age of 60-69 years // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* – 2013. – Vol. 12. №5. – P.62-67. (in Russian)

18. *Oganov R.G., Maslennikova G.Y.* Prevention of cardiovascular and other noncommunicable diseases – the basis of improving the demographic situation in Russia // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* – 2005. – №1 – P.4-9. (in Russian)

19. *Ogarkov M.Yu.* Features of the apolipoprotein E gene polymorphism, the prevalence of coronary heart disease, its main metabolic and Non-metabolic risk factors in indigenous Mountain Shoria. – Kemerovo, 2004. – 46 p. (in Russian)

20. *Oshchepkova E.V., Efremova Iu.E., Karpov Iu.A.* Myocardial infarction morbidity and mortality in the Russian Federation in 2000-2011 // *Terapevticheskij Arhiv.* – 2013. – №4. – P.4-10. (in Russian)

21. *Romanova A.N.* Comparative characteristics of coronary atherosclerosis and its risk factors in indigenous and non-indigenous men of Yakutia. – Novosibirsk, 2007. – 22 p. (in Russian)

22. *Ryabova T.I., Popova T.V.* Lipid Spectrum's in blood serum in the natives population (evenks, nanais, ulchis) and the comers of the Amur river region // *Dalnevostochnyj medicinskij zhurnal.* – 2010. – №4. – P.106-108. (in Russian)

23. *Sydykova L.A., Gagarin V.I.* Characteristics of type 2 diabetes in indigenous populations of the North // *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* – 2006. – №7 – P.62-64. (in Russian)

24. *Khabarova O.* Contact the ethnic and genetic (I / D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme) factors in the course of type 2 diabetes mellitus. – St. Petersburg, 2007. – 24 p. (in Russian).

25. *Abdelmoor M., Eritslund J., Brunborg C., Halvorsen S.* Ethnicity and acute myocardial infarction: risk profile at presentation, access to hospital management, and outcome in Norway // *Vascular Health and Risk Management.* – 2012. – Vol. 8. – P.505-515.

26. *Ayanian J.Z.* Diversity in Cardiovascular Outcomes Among Chinese and South Asian Patients // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P.1550-1552.

27. *Beohar N., Davidson C.J., Massaro E.M., et al.* The impact of race/ethnicity on baseline characteristics and the burden of coronary atherosclerosis in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 161. – P.755-763.

28. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. №39. – P.3035-3087.

29. *Finkelstein E.A., Khavjou O.A., Mobley L.E., et al.* Racial/Ethnic Disparities in Coronary Heart Disease Risk Factors among WISEWOMAN Enrollees // *Journal of women's health.* – 2004. – Vol. 13. – P.503-516.

30. Gough P.J., Raines E.W. Gene therapy of apolipoprotein E-deficient mice using a novel macrophage-specific retroviral vector // *Blood*. – 2003. – Vol. 101. – P.485-491.
31. Hanifah M., Hadi H.A.R., Bener A., et al. Racial variation in clinical characteristic and outcome in patients presenting with acute myocardial infarction: comparison between Qatari and South Asian patients in Qatar // *Heart Views*. – 2006. – Vol. 4. – P.126-131.
32. Heyward V.H., Harris M.B. Physical characteristics related to coronary heart disease risk factors: comparison of hispanics and navajo, acoma and lagunaindians in new Mexico // *Am. J. Health Promot.* – 1988. – Vol. 3. – P.25-32.
33. IDF Diabetes Atlas. 6th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
34. Kalter-Leibovici O., Chetrit A., Lubin F., et al. Adult-onset diabetes among Arabs and Jews in Israel: a population-based study // *Diabet Med.* – 2012. – Vol. 29. – P.748-754.
35. Kalter-Leibovici O., Younis-Zeidan N., Atamna A., et al. Lifestyle intervention in obese Arab women: a randomized controlled trial // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170. – P.970-976.
36. Keith A.A., Steg P.G., Kim A.E., et al. For the GRACE investigators decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P.1892-1900.
37. Khor G.L. Ethnic characteristics of coronary heart disease risk factors and mortality in peninsular Malaysia // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 1994. – Vol. 3. – P.93-98.
38. Lai E. J., Grubisic M., Palepu A., et al. Cardiac medication prescribing and adherence after acute myocardial infarction in Chinese and South Asian Canadian patients // *Cardiovascular Disorders*. – 2011. – Vol. 11. – P.56.
39. Lee L.T., Alexandrov A.W., Howard V.J. Race, regionality and pre-diabetes in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study // *Prev. Med.* – 2014. – Vol. 63. – P.43-47.
40. Lee P., Swarbrick M.M., Ho K.K.Y. Brown Adipose Tissue in Adult Humans: A Metabolic Renaissance // *Endocrine Reviews*. – 2013. – Vol. 34. №3. – P.413-438.
41. Lopez J.M., Bailey R.A., Rupnow M.F., Annunziata K. Characterization of type 2 diabetes mellitus burden by age and ethnic groups based on a nationwide survey // *Clin. Ther.* – 2014. – Vol. 36. – P.494-506.
42. McSweeney J.C., Cleves M.A., Zhao W., et al. Cluster analysis of women's prodromal and acute myocardial infarction symptoms by race and other characteristics // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2010. – Vol. 25. – P.311-322.
43. Piccolo R.S., Duncan D.T., Pearce N., McKinlay J.B. The role of neighborhood characteristics in racial/ethnic disparities in type 2 diabetes: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey // *Soc. Sci. Med.* – 2015. – Vol. 130. – P.79-90.
44. Romero T., Velez P., Glaser D., Romero C.X. Do Gender and Race/Ethnicity Influence Acute Myocardial Infarction Quality of Care in a Hospital with a Large Hispanic Patient and Provider Representation // *Cardiology Research and Practice*. – 2013. – Vol. 1. – P.7.
45. Schmiegelow M.D., Hedlin H., Mackey R.H., et al. Race and ethnicity, obesity, metabolic health, and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2015. – Vol. 20. – P.4.
46. Shahini N., Shahini I., Marjani A. Prevalence of metabolic syndrome in Turkmen ethnic groups in Gorgan // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013. – Vol. 7. – P.1849-1851.
47. Shih M., Du Y., Lightstone A.S., et al. Stemming the tide: rising diabetes prevalence and ethnic subgroup variation among Asians in Los Angeles County // *Prev. Med.* – 2014. – Vol. 63. – P.90-95.
48. Tofler G.H., Stone P.H., James E., et al. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: Adverse prognosis for women, particularly black women // *Journal of American college of cardiology*. – 1987. – Vol. 9. – P.473-482.
49. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P.837-853.
50. Van Eck M., Herijgers N., Vidgeon-Hart M., et al. Accelerated atherosclerosis in C57B1/6 mice transplanted with ApoE-deficient bone marrow // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 150. – P.71-80.
51. Wang T.K., Ramanathan T., Stewart R., et al. Maori have worse outcomes after coronary artery bypass grafting than Europeans in New Zealand // *N. Z. Med. J.* – 2013. – Vol. 126. – P.12-22.
52. Wilson P.W., Anderson K.M., Kannel W.B. Epidemiology of Diabetes Mellitus in the Elderly: the Framingham Offspring Study. // *Am. J. Med.* – 1986. – Vol. 80 (5A). – P.3-9.
53. Wium C., Gulseth H.L., Eriksen E.F., Birkeland K.I. Characteristics of glucose metabolism in Nordic and South Asian subjects with type 2 diabetes // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 31 – P.8-12.
54. Xie C.B., Chan M.Y., Teo S.G., et al. Acute myocardial infarction in young Asian women: a comparative study on Chinese, Malay and Indian ethnic groups // *Singapore Med. J.* – 2011. – Vol. 52 – P.835-839.

#### Информация об авторах:

Цыреторова Сэсэг Самбуевна – ординатор кафедры эндокринологии, 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, e-mail: [igiuv.endo@mail.ru](mailto:igiuv.endo@mail.ru); Бардымова Татьяна Прокопьевна – заведующий кафедрой эндокринологии, д.м.н., профессор; Протасов Константин Викторович – профессор кафедры терапии и кардиологии, д.м.н., доцент; Донирова Оюна Сергеевна – заведующий отделением кардиология №1, к.м.н.; Мистяков Максим Викторович – ассистент кафедры эндокринологии.

#### Information About the Authors:

Tsyretorova Seseg S. – resident, 664049, Russia, Irkutsk, mkr. Yubileinyi, 100, e-mail: [igiuv.endo@mail.ru](mailto:igiuv.endo@mail.ru); Bardymova Tatyana P. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department; Protasov Konstantin V. – MD, PhD, DSc, Associate Prof. of Department; Donirova Oyuna S. – MD, PhD, Chief of Cardiology №1 of Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko; Mistyakov Maksim V. – Assistant of Department.



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЕРШОВ А.В., ДОЛГИХ В.Т. – 2015  
УДК 616-092.9

### КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

*Антон Валерьевич Ершов, Владимир Терентьевич Долгих*  
(Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

**Резюме.** Эксперименты выполнены на 230 белых крыс-самцах линии Wistar. Всем животным моделировали острый деструктивный панкреатит по оригинальной методике (Патент РФ № 2290702). Длительность эксперимента составила от 1 до 30 суток. В динамике с помощью запатентованного метода (Патент РФ № 2358330) определяли уровень внутрибрюшного давления. В серии экспериментов с защитой препаратами (дефероксамин или адеметионин) определяли ключевые патогенетические факторы развития внутрибрюшной гипертензии. Выявлено стадийная смена механизмов развития компартмент-синдрома при остром деструктивном панкреатите в первые дни развития патологии и при хронизации патологического процесса. При этом ключевыми факторами развития внутрибрюшной гипертензии на ранних этапах панкреатита явились обильная экссудация в брюшной полости, отек слизистой и парез желудочно-кишечного тракта. Впоследствии ключевым механизмом, поддерживающим высокое внутрибрюшное давление, становилось снижение эластичности стенок органов брюшной полости.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, компартмент-синдром, дефероксамин, адеметионин, внутрибрюшная гипертензия.

### THE COMPARTMENT-SYNDROME IN EXPERIMENTAL ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

*A. V. Ershov, V. T. Dolgikh*  
(Omsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The experiments were executed on 230 white rats males of the Wistar line. Acute destructive pancreatitis was modelled in all animals by an original technique (Patent 2290702). Duration of the experiment was from 1 to 30 days. In dynamics the level of intra-abdominal pressure was measured by the patented method (Patent 2358330). In a series of experiments with protection by preparations (deferoxamine or ademethionine) the key pathogenetic factors of development of an intra-abdominal hyperesthesia have been defined. The phasic change in the mechanisms of development of compartment-syndrome in acute destructive pancreatitis in the first days of development of pathology and in its synchronization has been revealed. Thus key factors of development of intra-abdominal hypertension at early stages of pancreatitis were a plentiful exudation in abdominal cavity, edema of mucous membrane and digestive tract paresis. Subsequently the decrease in elasticity of walls of abdominal organs became the key mechanism supporting high intra-abdominal pressure.

**Key words:** acute pancreatitis, compartment-syndrome, deferoxamine, ademethionine, intra-abdominal hypertension.

Поскольку брюшная полость является анатомически замкнутым пространством, то увеличение внутрибрюшного давления оказывает негативное действие на морфо-функциональное состояние органов пищеварительной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем [1,2,8]. В меньшей степени повышение внутрибрюшного давления влияет на функции органов мочевыделительной и центральной нервной системы [1,13-15]. Клинико-лабораторный комплекс изменений, наблюдаемых в организме при подобном состоянии, обозначают как абдоминальный компартмент-синдром [13,16,17]. Этот синдром носит обратимый характер, однако без своевременной оказанной медицинской помощи может вызывать тяжелые осложнения, а в 68-100% летальный исход [7].

Цель исследования – оценить динамику повышения внутрибрюшного давления при экспериментальном остром деструктивном панкреатите и возможные ведущие патогенетические факторы его развития.

#### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 230 белых крыс-самцах линии Wistar массой  $292 \pm 4,0$  г. Животных содержали в виварии в условиях, регламентированных приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267, а также требований Европейской конвенции по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, выводу их из эксперимента и последующей утилизации.

Моделировали тотальный острый деструктивный панкреатит. За сутки до операции животных лишали

пищи, а за 30 мин. до проведения эксперимента давали корм, что вызывало активацию процессов пищеварения и обеспечивало развитие рабочей гиперемии поджелудочной железы, а также позволяло более точно отличить ее от парапанкреатической клетчатки, а также вследствие активации панкреатоцитов и их ферментов способствовало развитию более массивного панкреонекроза и увеличению секреции желчи.

Животных наркотизировали диэтиловым эфиром. В качестве операционного доступа была выбрана срединная лапаротомия. Острый деструктивный панкреатит (ОДП) моделировали путем введения в ткань поджелудочной железы аутожелчи (взятой из желчного протока) из расчета 0,15 мл/кг массы тела с последующей перевязкой рассасывающимся шовным материалом общего желчного протока ниже впадения в него панкреатического протока (Патент РФ № 2290702) [8]. Животных выводили из эксперимента через 24 ч, 7 дней и 1 месяц. Изучение функциональных показателей, а также забор крови для биохимических исследований осуществляли через 12 и 24 часа, а также на 7-й и 30-й день эксперимента.

При выборе объема повреждения поджелудочной железы мы исходили из того, что наиболее тяжелое развитие полиорганной недостаточности характерно для распространенных форм острого деструктивного панкреатита [3]. Кроме того, в структуре заболеваемости панкреатитом в течение последних 7 лет отмечена тенденция к увеличению частоты распространенных форм панкреонекроза и, соответственно, снижению числа больных с ограниченными формами повреждения под-

желудочной железы [3]. Длительность эксперимента была определена с учетом высокой клинической значимости раннего периода в формировании панкреонекроза, свидетельствующей о решающем влиянии первых суток заболевания на его исход и дальнейшее развитие осложнений [12].

В группу I включено 32 крысы, у которых моделировали тотальный острый деструктивный панкреатит. Длительность наблюдения составляла 24 часа. Через сутки после моделирования для проведения дальнейших исследований у животных изымали сердца, кровь и поджелудочную железу для проведения исследований. Летальные исходы, вызванные острой сердечно-легочной недостаточностью и гнойно-септическими осложнениями (в виде нагноения послеоперационной раны, перитонита), составили 37,5% (погибло 12 животных).

В группе II (n=37) длительность эксперимента составила 7 дней с момента моделирования острого деструктивного панкреатита. Летальность в данной группе составила 37,8% (14 животных). В группе III (n=41) животных выводили из эксперимента на 30-й день после моделирования панкреонекроза, при этом летальность составила 43,9% (18 животных).

Экспериментальные группы IV, V и VI по длительности наблюдения за животными соответствовали I, II и III группы и отличались от них только использованием лекарственных препаратов. Каждая из групп в зависимости от применения дефероксамина или адemetионина была разбита соответственно на 1-ю и 2-ю подгруппы (табл. 1). Согласно инструкции дефероксамин вводили из расчета 80 мг/кг, адemetионин из расчета 11,4 мг/кг внутривентриально за 3 часа до моделирования острого деструктивного панкреатита.

Общая характеристика экспериментальных групп животных

№ группы	Проводимые манипуляции, длительность эксперимента	Профилактическое введение препарата	Летальность
I (n=32)	Моделирование ОДП, 24 ч	-	12 (37,5%)
II (n=37)	Моделирование ОДП, 7 дней	-	14 (37,8%)
III (n=41)	Моделирование ОДП, 30 дней	-	18 (43,9%)
IV <sub>1</sub> (n=16)	Моделирование ОДП, 24 ч	Дефероксамин	3 (18,8%)
IV <sub>2</sub> (n=16)	Моделирование ОДП, 24 ч	Адemetионин	3 (18,8%)
V <sub>1</sub> (n=14)	Моделирование ОДП, 7 дней	Дефероксамин	2 (14,3%)
V <sub>2</sub> (n=13)	Моделирование ОДП, 7 дней	Адemetионин	3 (23,1%)
VI <sub>1</sub> (n=20)	Моделирование ОДП, 30 дней	Дефероксамин	4 (20,0%)
VI <sub>2</sub> (n=21)	Моделирование ОДП, 30 дней	Адemetионин	3 (14,3%)
VII (n=20)	Лапаротомия, ревизия органов, 24 ч	-	0 (0%)

В клинической практике и экспериментальных исследованиях сведения, получаемые от больного, а также при проведении физикальных методов обследования, являются недостаточными и субъективными для диагностики внутрибрюшной гипертензии [4,7,9]. В связи с этим в условиях стационара давление в брюшной полости определяют по уровню давления водяного столба в мочевом пузыре. В эксперименте, данный способ, особенно на мелких лабораторных животных, мало осуществим и сопряжен с существенными погрешностями. Поэтому нами была использована запатентованная методика (Патент РФ № 2358330) [10].

Данная методика была нами модернизирована в плане способа измерения давления в располагающемся внутрибрюшинно баллончике – вместо предлагаемого авторами устройства определения давления мы использовали датчик инфузионного давления монитора сле-

жения РМ-8000. Также для чистоты эксперимента мы определяли давление на вдохе и выдохе только в положении животного лежа на спине. Измерение исходного внутрибрюшного давления, а также давления на 1-е, 7-е и 30-е сутки проводили во всех группах.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica v. 6 (StatSoft, USA, 1999). Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм ( $\sigma$ ). Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского), представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). При сравнении количественных признаков двух совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовался при сравнении двух связанных выборок. При сравнении качественных признаков применялся  $\chi^2$ . Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%.

### Результаты и обсуждение

Группу VII (контроль) составили 20 интактных животных. У всех животных в один день проводили все аналогичные с экспериментальными группами манипуляции, а также осуществляли забор биологического материала для функциональных, лабораторных и гистологических исследований. При анализе данных, представленных в таблице 2, прежде всего, обращает внимание существенное увеличение внутрибрюшного давления после моделирования острого деструктивного панкреатита. Так, уже через сутки на вдохе и на выдохе оно возросло соответственно на 54,4% и 56,7%, чему способствовало значительная экссудация в брюшную полость (количество экссудата в среднем составляла 2-3,5 мл), полнокровие и отек органов брюшной полости, а также формировавшийся спаечный процесс. Одной из ключевых причин увеличения внутрибрюшного давления был парез желудочно-кишечного тракта, который развивался на фоне острого деструктивного панкреатита [1,6,13,17]. При этом эластичность стенок полых органов и самой брюшной полости, как один из определяющих факторов внутрибрюшного давления [4], практически не претерпевала никаких изменений и не вносила вклад в развитие компартмент-синдрома в первые сутки заболевания.

К 7-м суткам давление возросло практически в 2 раза относительно исходного уровня. Однако на этом этапе наблюдалась смена ведущих патогенетических факторов роста внутрибрюшного давления. Так, малую выраженность приобретал отек органов брюшной полости, что происходило в силу уменьшения остроты воспалительного процесса и стабилизации компенсаторных явлений на уровне микроциркуляторного русла. Наличие экссудата, хотя и оставалось на прежнем уровне, все же имело меньшее значение, т.к. в 20-30% случаев скопление жидкости было частично ограничено в пространстве.

Через месяц после моделирования панкреатита отмечалось статистически значимое снижение внутрибрюшного давления в среднем на 20-25% по отношению к показателям группы II. При этом уже не наблюдалось отека органов брюшной полости и слизистых желудочно-

Таблица 2

Уровень внутрибрюшного давления (мм вод. ст.) у экспериментальных животных (Me, LQ;HQ)

№ группы	Проводимые манипуляции, длительность эксперимента	Внутрибрюшное давление в положении стоя	
		на вдохе	на выдохе
I (n=32)	Моделирование ОДП, 24 ч	97,4 <sup>Λ</sup> (94,1; 99,2)	92,7 <sup>Λ</sup> (87,9; 94,3)
II (n=37)	Моделирование ОДП, 7 дней	144,2 <sup>Λ*</sup> (141,4; 150,7)	127,6 <sup>Λ*</sup> (119,6; 128,3)
III (n=41)	Моделирование ОДП, 30 дней	112,3 <sup>Λ**</sup> (107,5; 115,3)	101,2 <sup>Λ**</sup> (99,1; 104,5)
IV <sub>1</sub> (n=16)	Моделирование ОДП + Дефероксамин, 24 ч	98,1 <sup>Λ**</sup> (92,7; 100,8)	91,2 <sup>Λ**</sup> (88,2; 96,3)
IV <sub>2</sub> (n=16)	Моделирование ОДП + адеметионин, 24 ч	102,4 <sup>Λ**</sup> (99,4; 104,2)	93,2 <sup>Λ**</sup> (91,0; 95,4)
V <sub>1</sub> (n=14)	Моделирование ОДП + Дефероксамин, 7 дней	133,1 <sup>Λ**</sup> (127,5; 135,6)	115,0 <sup>Λ**</sup> (111,2; 116,3)
V <sub>2</sub> (n=13)	Моделирование ОДП + Адеметионин, 7 дней	121,6 <sup>Λ**</sup> (118,0; 124,4)	100,4 <sup>Λ*</sup> (81,2; 111,5)
VI <sub>1</sub> (n=20)	Моделирование ОДП + Дефероксамин, 30 дней	114,0 <sup>Λ**</sup> (104,8; 115,7)	92,3 <sup>Λ*</sup> (86,3; 95,4)
VI <sub>2</sub> (n=21)	Моделирование ОДП + Адеметионин, 30 дней	104,7 <sup>Λ**</sup> (103,2; 110,8)	96,7 <sup>Λ*</sup> (90,6; 98,3)
VII (n=20)	Лапаротомия, ревизия органов, 24 ч	63,1 (55,1; 64,2)	59,2 (52,3; 62,2)

Примечания: <sup>Λ</sup> - p<0,05 по отношению к группе VII; \* - p<0,05 при сравнении идентичных групп, отличающихся приемом препарата; \*\* - p<0,05 по отношению к группе I; <sup>\*</sup> - p<0,05 по отношению к группе II; <sup>\*</sup> - p<0,05 по отношению к группе III.

кишечного тракта, объем экссудата в среднем не превышал 0,6 мл и, зачастую (60-70% случаев), был ограничен осумкованными образованиями. Существенное значение в длительном существовании компартмент-синдрома на фоне воспаления поджелудочной железы приобретала потеря эластичности стенками полых органов и брюшины, что, в свою очередь, было связано с развитием гипоксических повреждений клеток, активацией фибробластов и разрастанием соединительной ткани [4]. В тоже время, необходимо понимать, что рост абдоминального давления самостоятельно и изолированно вызывает сдавление стенок желудочно-кишечного тракта, усугубляя тем самым недостаточность кислорода и формируя порочный круг (рис. 1).

Значительную роль в повышении внутрибрюшного давления на длительных сроках наблюдения приобретали последствия спаечного процесса, т.к. в 95% случаев у выживших животных, а также в 100% случаев у животных, летальный исход у которых наступил раньше 1 месяца с момента моделирования процесса,



Рис. 1. Формирование порочного круга при компартмент-синдроме (на основании собственных и литературных данных).

наблюдались различных размеров конгломераты органов брюшной полости. Данные конгломераты (рис. 2) в половине случаев включали в себя только поджелудочную железу, желудок, тонкую кишку и селезенку, в 25% случаев в процесс была вовлечена толстая кишка, а еще в 25% случаев – и печень.

В связи с выявленной нами существенной ролью кислородного дисбаланса в развитии компартмент-синдрома при остром деструктивном панкреатите, была предпринята попытка блокировать этот гипокси-

ческий фактор с помощью адеметионина. Животные, которым перед моделированием острого деструктивного панкреатита вводили этот препарат, через 24 часа не имели статистически значимых отличий по уровню внутрибрюшного давления от группы I. Вероятно, это связано с тем, что, несмотря на протективный эффект препарата, острота и массивность поражения поджелудочной железы и всего организма существенно преобладала над защитой от профилактического введения адеметионина в разрезе изменения внутрибрюшного давления.

При анализе отсроченных показателей внутрибрюшного давления у животных с острым деструктивным панкреатитом видно, что введение адеметионина в большей степени, нежели дефероксамина, профилактировало развитие компартмент-синдрома. Так на 7-й и 30-й дни эксперимента в подгруппах с профилактическим введением адеметионина уровень давления на вдохе был на 8,3% и 8,8% соответственно ниже, чем в подгруппах V<sub>1</sub> и V<sub>11</sub>. Это позволяет констатировать о большей патогенетической

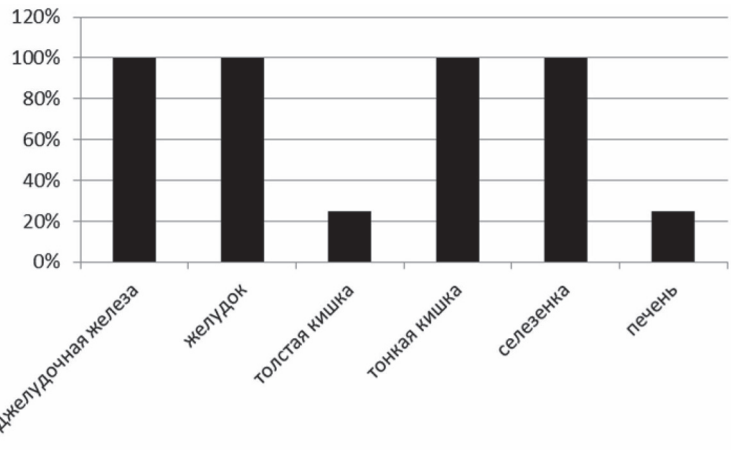


Рис. 2. Частота встречаемости органа в конгломерате при остром деструктивном панкреатите у животных группы III.

значимости дисфункциональных явлений в печени по сравнению с дисбалансом в системе свободно-радикального окисления при остром деструктивном панкреатите в плане развития и выраженности компартмент-синдрома.

Максимальные отличия между подгруппами защищенных животных и группой II наблюдались на 7-е сутки наблюдения. Введение дефероксамина и адеметионина способствовало меньшему увеличению внутрибрюшного давления по сравнению с группой II соответственно на 7,6% и 15,9%. Вероятно, это было связано как с уменьшением сосудистой проницаемости, а, следовательно, и экссудации в случае применения дефероксамина и более быстрой инактивации токсинов и свободных радикалов защищенной печенью при применении адеметионина. Более того, обращает на себя внимание уменьшение разницы давлений в момент вдоха и выдоха по мере увеличения продолжительности эксперимента в сравнении с показателями группы VII, что свидетельствует о возрастающей роли в развитии компартмент-синдрома спаечных процессов и нивелировании гидростатического фактора при хронизации изначально острого панкреатита [1,7,8,13].

Через месяц после моделирования острого деструк-



тивного панкреатита различие уровня внутрибрюшного давления у защищенных и незащищенных животных носило характер тенденции. Это, вероятно, связано с давностью патологического процесса, а также с однократным введением препарата, которое имело значение только на ранних этапах развития патологии.

Таким образом, одним из факторов, способствующих росту внутрибрюшного давления на начальном этапе развития острого панкреатита, является интенсификация окислительных процессов, токсической и гипоксической альтерации клеточных структур [1,6,7]. Этот постулат подтверждается полученными экспериментальными данными, свидетельствующими о существенном увеличении интенсивности выделения экссудата из органов в брюшную полость (рис. 3) уже к 24-м часам развития патологии. К 7-м суткам образование экссудата, хоть и незначительно, но начинало снижаться и к 30-м суткам практически прекращалось.

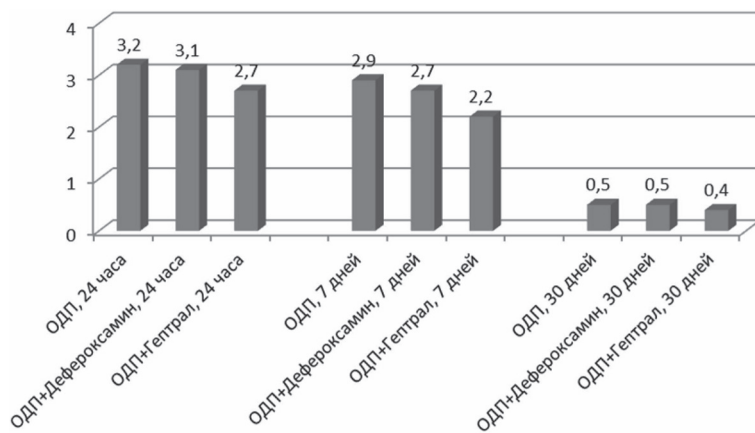


Рис. 3. Объем экссудата (мл) в брюшной полости экспериментальных животных.

Профилактическое применение адеметионина и дефероксамина позволило уменьшить негативные проявления повышенной сосудистой проницаемости, что нашло отражение в снижении объема экссудата в брюшной полости. Так, дефероксамин, опосредованно снижая количество агрессивных форм кислорода [11], способствовал уменьшению объема внутрибрюшной жидкости на 3,1% и 6,9% соответственно через 24 часа и 7 дней после моделирования панкреатита. Адеметионин в большей степени способствовал статистически значимому уменьшению экссудации – объем экссудата на 1-й и 7-е сутки был соответственно меньше на 15,6% и 24,1%, чем в незащищенных группах и на 12,9% и 18,5%, чем в группах с профилактическим приемом дефероксамина. В связи с однократным применением лекарственного препарата, значительной длительностью и хронизацией патологического процесса, статистически значимых отличий в исследуемых группах через 1 месяц выявлено не было.

Безусловно, длительное наличие экссудата в брюшной полости, парез или неудовлетворительная моторная функция кишечника, повышение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, местный и общий иммунодефицит – все эти факторы способствовали транслокации микроорганизмов из кишечника в близлежащие органы и ткани [3,5,6]. В ходе эксперимента было выявлено, что частота обсемененности экссудата при длительности эксперимента 24 часа, 7 суток и 30 дней у незащищенных животных составляла в среднем 3%, 23% и 44% соответственно (рис. 4). Необходимо учесть, что используемые лабораторные крысы по уровню иммунологической резистентности в

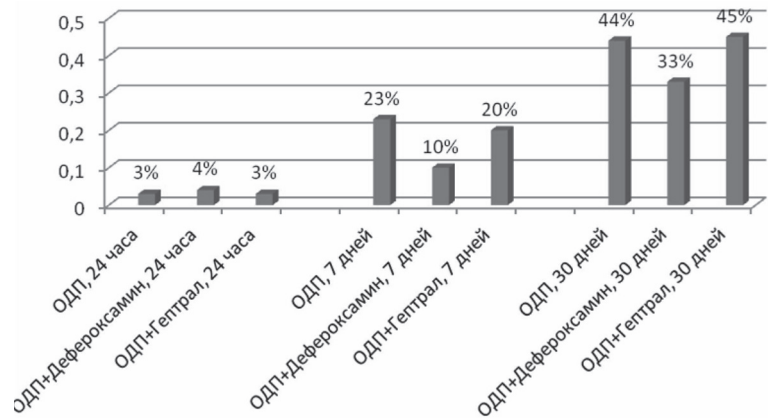


Рис. 4. Частота встречаемости контаминации перитонеального экссудата при экспериментальном панкреатите, % (Me).

литературе широко называются «помойными животными», тем самым подчеркивается их низкая восприимчивость к развитию гнойно-септических осложнений при различной патологии. Именно с этим связано существенное расхождение по частоте транслокации микроорганизмов и контаминации перитонеальной жидкости при остром панкреатите в проведенном нами эксперименте и общепризнанными клиническими данными.

Статистически значимых отличий по частоте встречаемости контаминации экссудата в первые сутки выявлено не было. Однако, защита дефероксамином и адеметионином в известной мере, нейтрализующих вторичные факторы альтерации при остром панкреатите, позволила снизить проницаемость мембран и уменьшить вероятность развития поздних гнойно-септических осложнений острого деструктивного панкреатита в эксперименте. При этом профилактическое введение дефероксамина оказало более заметное влияние, что реализовалось в более чем двукратном снижении выявления микроорганизмов в экссудате брюшной полости при длительности острого панкреатита 7 дней и уменьшении на 25% вероятности контаминации в течение первых 30 дней болезни.

Известно, что ионы  $Fe^{3+}$  и  $Fe^{2+}$  необходимы микроорганизмам для полноценного деления, формирования устойчивых форм метаболитов и выработки собственных механизмов антиоксидантной защиты [11]. Дефероксамин, связывая ионы железа, помимо уменьшения интенсивности свободнорадикального окисления, мог подавлять размножение микроорганизмов и способствовать образованию бактерий с большей чувствительностью к агрессивным факторам иммунологической резистентности микроорганизма.

Профилактическое использование адеметионина не вызвало статистически значимых отличий по уровню контаминации перитонеального экссудата у экспериментальных животных. Этот факт отражает невозможность предотвращения транслокации микроорганизмов при остром панкреатите только за счет защиты печени и подавления интенсивности окислительно-восстановительных процессов. Для этой цели, что успешно продемонстрировало применение дефероксамина, необходимо прямое воздействие на патогенную микрофлору, которое будет снижать их патогенность и митотическую активность.

Таким образом, наше исследование позволило выявить динамические изменения внутрибрюшного давления при остром деструктивном панкреатите, оценить большую значимость дисфункциональных явлений в печеночной ткани в формировании и выраженности интраабдоминальных экссудативных процессов в сравнении с интенсификацией свободнорадикального окис-

ления. Было установлено, что компартмент-синдром нарастает в первые 7-10 дней течения основного заболевания за счет отека слизистой, экссудации и пареза желудочно-кишечного тракта. Впоследствии ключевым механизмом, поддерживающим высокое внутрибрюшное давление, становится снижение эластичности стенок органов брюшной полости, а значимость и проявления компартмент-синдрома стихают благодаря ограничительным механизмам брюшины и распространению спаечного процесса. Также было четко выявлено, что для полноценной профилактики транслокации микроорганизмов в отсроченные промежутки времени при остром панкреатите, недостаточно изолированного воздействия на свободнорадикальные процессы и защиты печени, а необходимо прямое воздействие на

бактерии, снижающее их митотическую активность и патогенность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 08.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авакумов М.М., Смоляр А.Н. Значение синдрома высокого внутрибрюшного давления в хирургической практике (обзор литературы) // Хирургия. – 2003. – №12. – С.66-72.
2. Базненко С.Ф., Синеченко Г.И., Курьин А.А. Хирургия острого живота. – СПб., 2009. – 512 с.
3. Бурневич С.З., Игнатенко Ю.Н., Кирсанов К.В. Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о танатогенезе заболевания // Анналы хирургии. – 2004. – №3. – С.30-32.
4. Гайн Ю.М., Алексеев С.А., Богдан Б.Г. Синдром абдоминальной компрессии в хирургии // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – №3. – С.20-31.
4. Губайдуллин Р.Р. Нарушения в системе транспорта кислорода и пути их коррекции у больных с внутрибрюшной гипертензией в периоперационном периоде: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 21 с.
6. Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В., Майоров А.В. Результаты мониторинга внутрибрюшного давления при острой кишечной непроходимости // Военно-медицинский журнал. – 2010. – №1. – С.58.
7. Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В., Майоров А.В. и др. Патоморфологические изменения внутренних органов при повышении внутрибрюшного давления у малых лабораторных животных // Военно-медицинский журнал. – 2010. – №2. – С.51.
8. Миланов Н.О., Бокарев М.И., Мартиросян Н.Р. и др. Коррекция внутрибрюшной гипертензии у пациентов с острой кишечной непроходимостью // Хирург. – 2009. – №1. – С.4-11.
9. Патент 2290702 Российская Федерация, МПК G09B23/28. Способ моделирования панкреонекроза в эксперименте / Долгих В.Т., Морозов С.В., Иванов К.А. и др.

10. Патент 2358330 Российская Федерация, МПК G09B23/28, A61B5/00. Способ определения внутрибрюшного давления в эксперименте с использованием мелких лабораторных животных / Мустафин Т.И., Куклин Д.С., Шарифгалиев И.А.
11. Позорельный В.С., Макарова Л.М. Фармакологическая коррекция реперфузионных изменений энергетического обмена после острой ишемии головного мозга каталлизаторами дыхания клеток // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2002. – №4. – С.17-21.
12. Толстой А.Д., Красногоров В.Б., Гольцов В.Р. Концепция «обрыва» панкреонекроза – ключ к решению проблемы деструктивного панкреатита // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160. №6. – С.26-30.
13. Balogh Z., Leppaniemi M. The neglected (Abdominal) Compartment: What is new at the beginning of the 21 century? // World journal of surgery. – 2009. – Vol. 33. №6. – P.1109-1110.
14. Cheatham M.L. Nonoperative management of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // World Journal of Surgery. – 2009. – Vol. 33. №6. – P.1116-1123.
15. Ivatury R.R. Update on open abdomen management: Achievements and challenges // World Journal of Surgery. – 2009. – Vol. 33. №6. – P.1150-1154.
16. Kirkpatrick A.W., Brenneman F.D., McLean R.F., et al. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? // C.J.S. – 2000. – Vol. 43. – P.207-211.
17. Sugme M., Buhkari Y. Intra-abdominal pressure and abdominal compartment syndrome in acute general surgery // World Journal of Surgery. – 2009. – Vol. 33. №6. – P.1123-1128.

## REFERENCES

1. Avakumov M.V., Smoljar A.N. The value of the syndrome of high intra-abdominal pressure in surgical practice (literature review) // Khirurgija. – 2003. – №12. – P.66-72. (in Russian)
2. Bagnenko S.F., Sinechenko G.I., Kurigin A.A. Surgery of acute abdomen. – St. Petersburg, 2009. – 512 p. (in Russian)
3. Burneich S.Z., Ignatenko Yu.N., Kirsanov K.B. Prognosis and outcomes of surgical treatment of pancreatic necrosis in the light of modern ideas about the disease tanatogenesis // Annali khirurgii. – 2004. – №3. – P.30-32. (in Russian)
4. Gain Yu.M., Alekseev S.A., Bogdan B.G. Abdominal compression syndrome in surgery // Belorusskiy meditsinskiy zhurnal. – 2004. – №3. – P.20-31. (in Russian)
5. Gabaidullin R.R. Disturbances in the transport of oxygen and ways of their correction in patients with intra-abdominal hypertension in the perioperative period: Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 2005. – 21 p. (in Russian)
6. Zubritskiy V.F., Zabelin M.V., Maiorov A.V. Results of monitoring of intra-abdominal pressure in acute intestinal neprokhodimosti // Voenno-meditsinskiy zhurnal. – 2010. – №1. – P.58. (in Russian)
7. Zubritskiy V.F., Zabelin M.V., Maiorov A.V., et al. Pathological changes in the internal organs of an increase in intra-abdominal pressure in small laboratory animals // Voenno-Meditsinskiy Zhurnal. – 2010. – №2. – P.51. (in Russian)
8. Milanov H.O., Bokarev M.I., Martirosian H.P. et al.

- Korreksiya intra gipertenzii in patients with acute intestinal obstruction // Khirurg. – 2009. – №1. – P.4-11. (in Russian)
9. Patent 2290702 RF, MPK G09B23/28. The method of modeling in experimental pancreatic necrosis / Dolgikh V.T., Morozov S.V., Ivanov K.A., et al. (in Russian)
  10. Patent 2358330 RF, MPK G09B23/28, A61B5/00. Method of determining pressure vnutribryushnogo experiment using small laboratory animals / Mustaphin T.I., Kuklin D.S., Sharipfgaliev I.A. (in Russian)
  11. Pogoreluy V.S., Makarova L.M. Pharmacological correction of reperfusion changes in energy metabolism after acute cerebral ischemia catalysts for cellular respiration // Voprosi biologicheskoyi, maditsinskoyi i pharमतsevticheskoyi khimii. – 2002. – №4. – P.17-21. (in Russian)
  12. Tolstoy A.D., Krasnogorov V.B., Goltsov B.R. The concept of continuity of pancreatic necrosis – a key to solving the problem of destructive pancreatitis // Vestnik khirurgii. – 2001. – Vol. 160. №6. – P.26-30. (in Russian)
  13. Balogh Z., Leppaniemi M. The neglected (Abdominal) Compartment: What is new at the beginning of the 21 century? // World journal of surgery. – 2009. – Vol. 33. №6. – P.1109-1110.
  14. Cheatham M.L. Nonoperative management of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // World Journal of Surgery. – 2009. – Vol. 33. №6. – P.1116-1123.

15. *Ivatury R.R.* Update on open abdomen management: Achievements and challenges // *World Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 33. №6. – P.1150-1154.

16. *Kirkpatrick A.W., Brennenman F.D., McLean R.F., et al.* Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-

abdominal pressure in critically injured patients? // *C.J.S.* – 2000. – Vol. 43. – P.207-211.

17. *Sugme M., Buhkari Y.* Intra-abdominal pressure and abdominal compartment syndrome in acute general surgery // *World Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 33. №6. – P.1123-1128.

#### Информация об авторах:

Ершов Антон Валерьевич – к.м.н., ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета, e-mail: salavatprof@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии, тел. (3812) 230378, e-mail: prof\_dolgh@mail.ru.

#### Information About the Authors:

Ershov Anton Valerievich – MD, PhD, assistant of the Department of the Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course of State Medical University, e-mail: salavatprof@mail.ru; Dolgikh Vladimir Terntevich – MD, PhD, DSc in Medicine, Honouerd Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of the Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course of State Medical University, tel. (3812) 230378, e-mail: prof\_dolgh@mail.ru.

© НАЗАРОВ В.М., СМОЛЯНИНОВ К.А., ЖЕЛЕЗНЕВ С.И., БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ А.В., ДЕМИН И.И., ТАТАРИНЦЕВ П.Б. – 2015  
УДК 616.126.52: 616.126.422

### РАЗЛИЧНЫЕ ТИПЫ КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ АОРТАЛЬНЫХ ПОРОКАХ (ОПОРНОЕ КОЛЬЦО VS ШОВНАЯ АННУЛОПЛАСТИКА), 10-ЛЕТНИЕ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Владимир Михайлович Назаров<sup>1</sup>, Константин Анатольевич Смолянинов<sup>2</sup>, Сергей Иванович Железнев<sup>1</sup>, Александр Владимирович Богачев-Прокофьев<sup>1</sup>, Игорь Иванович Демин<sup>1</sup>, Павел Борисович Татаринцев<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина, директор – д.м.н., проф., акад. РАН А.М. Караськов; <sup>2</sup>Окружная клиническая больница ХМАО-Югры, гл. врач – к.м.н. А.А. Добровольский; <sup>3</sup>Югорский государственный университет, ректор – к.т.н. Т.Д. Карминская)

**Резюме.** Цель: оценить эффективность использования опорных полужестких колец отечественного производства для коррекции вторичной митральной регургитации (МР) в сравнении с шовной аннулопластикой. Ретроспективное когортное исследование. В исследование включен 121 больной, прооперированные с 2003 по 2011 гг. на базе НИИ патологии кровообращения, имевшие в сочетании с выраженным аортальным пороком умеренную вторичную митральную недостаточность. Всем больным выполнено протезирование аортального клапана с коррекцией митральной недостаточности (МН). Больные разделены на 2 группы по типу коррекции митральной недостаточности: I группа – коррекция МН с использованием шовной аннулопластики (n=37) и II группа – коррекция МН с использованием полужестких опорных колец российского производства (n=84). Общая продолжительность наблюдения составила 495 пациенто-лет, от 1 до 10,8 лет, средний период наблюдения составил 4,35 года. При выписке умеренная МН сохранилась в 2,5% случаях, у одного после шовной аннулопластики и у двоих после имплантации опорного кольца. Госпитальная летальность составила 5,8%. В группу наблюдения вошло 114 человек, отслежено 95,4% случаев. Выживаемость через 1, 5 и 10 лет в I группе составила: 93,4%, 82,3% и 59,9% соответственно. Во II группе выживаемость была 89,3%, 77,5% и 62,9% соответственно и без статистически значимой разницы (p=0,97). При коррекции МН опорным кольцом рецидив МР в отдаленном периоде составил 13%, а в группе с шовной коррекцией составил 28% соответственно (p=0,117), различия статистически не значимы. Учитывая гетерогенность по некоторым исходным характеристикам (ПОЛ; ФВ ЛЖ; операция Росса, степень кальциноза аортального клапана) после поправки на эти факторы с использованием шкалы PSM, получили статистически значимые различия в пользу большей эффективности опорных колец (p=0,015). Таким образом, коррекция вторичной МН с использованием опорных полужестких колец более эффективна в профилактике рецидива, чем шовная аннулопластика.

**Ключевые слова:** умеренная вторичная митральная недостаточность, опорное кольцо, шовная аннулопластика, отдаленные результаты.

### DIFFERENT TYPES CORRECTION OF SECONDARY MITRAL REGURGITATION DUE TO AORTIC VALVE DEASISE (RING VERSUS SUTURE ANNULOPLASTY), 10 YEARS FOLLOW UP

V.M. Nazarov<sup>1</sup>, K.A. Smolianinov<sup>2</sup>, S.I. Zheleznev<sup>1</sup>, A.V. Bogachev<sup>1</sup>, I.I. Demin<sup>1</sup>, P.B. Tatarintcevi<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology named after academician E.N.Meshalkin; <sup>2</sup>Regional clinical Hospital KhMAO-Ugra, Khanty-Mansiysk; <sup>3</sup>Yugorsky State University, Khanty-Mansiysk, Russia)

**Summary.** Objective: To evaluate the effectiveness of the use of semi-rigid ring support domestic production for the correction of secondary mitral regurgitation (MR) in comparison to suture annuloplasty. Material and methods: A retrospective cohort study, which included 121 patients operated from 2003 to 2011 on the basis of NRI PC coupled with severe aortic valve disease and moderate secondary mitral insufficiency. All patients were underwent aortic valve replacement with the correction of MR. The patients were divided into 2 groups according to the type of correction of mitral valve: I group – Correction MR with suture annuloplasty (n=37) and Group II – Correction MR using semi-rigid support rings of Russian production (n=84). The total follow-up was 495 patient-years, from 1 to 10,8 years, the average follow-up was 4,35 years. Results and discussion: At the time of discharge moderate MN preserved in 2,5% (3) cases, one after the suture annuloplasty and two after the implantation of support ring. Hospital mortality amounted to 5,8%. Thus a group of follow-up included 114 people, 95,4% of the cases were monitored. Survival after 1, 5 and 10 years in group I was as follows: 93,4% to 82,3% and 59,9% respectively. In group II, the survival rate was 89,3% and 77,5%, 62,9% respectively, and no significant difference (p = 0,97). After correction MR with support ring recurrence of mitral regurgitation in the remote period was 13% and in the group with suture correction was 28%, respectively (p=0,117). The difference was not significant. Because of heterogeneity of some of the primary characteristics (gender, LVEF, Ross procedure, the degree of calcification of the aortic valve) after



adjusting for these factors using the PSM, reliable significant differences in favor of more effective support rings ( $p = 0,015$ ) have been obtained. Correction of secondary MR using a semi-rigid support ring is more effective in preventing recurrence regurgitation comparison with suture annuloplasty.

**Key words:** moderate secondary mitral insufficiency, ring annuloplasty, suture annuloplasty, long-term results.

Существует множество типов коррекции для вторичной митральной регургитации: пластика фиброзного кольца на опорном кольце, шовная аннулопластика укрепления задней полуокружности фиброзного кольца митрального клапана, сближение папиллярных мышц, вальвулопластика край-в-край, резекция хорд второго порядка для уменьшения рестрикции створок и как крайний вариант – протезирование митрального клапана. Методики сближения папиллярных мышц и резекции хорд второго порядка описаны в литературе, но выполнены на малых группах и не имеют широкого распространения. Наиболее частыми процедурами на митральном клапане, согласно классификации A. Carpentier для неорганической митральной недостаточности являются вмешательства на фиброзном кольце митрального клапана в виде рестриктивной аннулопластики, направленной на редукцию фиброзного кольца для обеспечения лучшей кооптации створок [6].

Согласно нашим данным [1] и данным зарубежной литературы [5,7,8,12], коррекция умеренной митральной недостаточности во время хирургического лечения аортального порока не влияет на выживаемость, но, предотвращая рецидив митральной регургитации (MR), значительно уменьшает клинические проявления сердечной недостаточности в отдаленном периоде. Согласно выявленным предикторам рецидива MR рекомендовано конкомитантное вмешательство на митральном клапане. Данное исследование впервые сравнивает эффективность шовной рестриктивной аннулопластики и пластики опорным кольцом отечественного производства для коррекции вторичной митральной недостаточности при аортальном протезировании.

## Материалы и методы

Ретроспективное когортное исследование случайного контроля. В период с 2003 по 2011 г. на базе Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина прооперирован 121 больной, которым наряду с протезированием аортального клапана выполнена коррекция вторичной умеренной митральной недостаточности. Критерием исключения из исследования явилось наличие сопутствующей ИБС (гемодинамически значимое поражение коронарного русла, перенесенные инфаркты миокарда в анамнезе, вмешательства на коронарных артериях), активного инфекционного эндокардита, органического поражения створок или протезирование митрального клапа-

на. Общая продолжительность наблюдения составила 495 пациенто-лет, от 1 до 10,8 лет (медиана 4,35 года). Отдаленные результаты отслежены у 95,4% больных.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп

Параметры	Тип коррекции МН		p	Критерий
	Шовная аннулопластика	Опорное кольцо		
Возраст	48,86±2,27	50±1,44	0,67	F
Пол (муж)	91,67% (33)	67,86% (57)	<b>0,01</b>	Fe
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,72±0,57	25,57±0,49	0,31	F
ХСН (ФК)	3 (3-4)	3 (3-4)	0,86	Fe
Фибрилляция предсердий	2,78% (1)	14,29% (12)	0,11	Fe
Артериальная гипертензия	30,56% (11)	21,43% (18)	0,35	Fe
Сахарный диабет	5,56% (2)	1,19% (1)	0,21	Fe
Периферический атеросклероз	11,11% (4)	3,57% (3)	0,20	Fe
Онкологические заболевания	0% (0)	4,76% (4)	0,32	Fe
ХОБЛ	8,33% (3)	10,71% (9)	0,99	Fe
ХПН	0% (0)	7,14% (6)	0,18	Fe
Аортальный стеноз	47,22% (17)	33,33% (28)	0,16	Fe
Инсульт в анамнезе	2,78% (1)	3,57% (3)	0,99	Fe
Аневризма аорты	13,33% (2)	23,53% (8)	0,70	Fe
Инфекционный эндокардит	38,89% (14)	47,62% (40)	0,43	Fe

Примечания: F – статистика Фишера для равенства дисперсий; Fe – точный критерий Фишера для равенства долей; ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН – хроническая почечная недостаточность (креатинин более 150 мкмоль/л); ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Больные разделены на 2 группы в зависимости от типа вмешательства на митральном клапане: 1 группа – 37 (30,6%) больных, которым выполнялась шовная аннулопластика вдоль задней полуокружности митраль-

Таблица 2

Предоперационное ЭХО КГ и операционные данные

Параметры	Тип коррекции МН		p	Критерий
	Опорное кольцо	Шовная аннулопластика		
ЛП (см)	5,53±0,09	5,48±0,13	0,78	F
КДОлж (мл)	214,32±8,67	206,89±9,78	0,61	F
КСОлж (мл)	95,98±5,37	104,19±7,62	0,39	F
КДРлж (см)	6,33±0,1	6,3±0,13	0,89	F
КСРлж (см)	4,3±0,11	4,63±0,15	0,09	F
МЖП лж (см)	1,48±0,04	1,53±0,06	0,53	F
ЗСлж (см)	1,39±0,03	1,46±0,05	0,25	F
Средний градиент АоК (torr)	14,82 (7-48)	39,81 (11-58)	0,03	U
ФВ лж (%)	56±1	50±2	0,02	F
ФВ < 50%	27,38% (23)	44,44% (16)	0,09	Fe
индММлж (г/мл)	246,44±7,83	261,66±11,85	0,29	F
ТрН ≥ 2 ст	0,37±0,05	0,33±0,08	0,84	F
ЛГ ≥ 40 torr	52,38% (44)	38,89% (14)	0,23	Fe
Степень кальциноза АоК	0,5 (0-2)	1 (0-3)	0,03	U
КДРпж (см)	2,56±0,07	2,48±0,09	0,49	F
Длительность ИК (мин)	158 (128-199)	155 (126-195)	0,88	U
Оккл.Ао (мин)	125 (100-150)	117 (99-145)	0,99	U
Механический аортальный протез	72,62% (61)	80,56% (29)	0,49	Fe
Операция Росса	21,43% (18)	5,56% (2)	0,03	Fe
Госпитальная летальность	5,4%	5,9%	0,77	Fe
Длительность госпитализации (Койко-день)	24,4 (18-31)	19,4(15-22)	0,13	U

Примечания: F – статистика Фишера для равенства дисперсий; Fe – точный критерий Фишера для равенства долей; U – статистика Мана-Уитни для порядковых величин; ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, индММ – индекс массы миокарда ФВлж – фракция левого желудочка, ТрН – трикуспидальная недостаточность, ЛГ – легочная гипертензия, ИК – время искусственного кровообращения, Оккл.Ао – время окклюзии аорты.

ного отверстия, и II группа – 84 (69,4%) больных, кому выполнялась аннулопластика опорным полужестким кольцом российского производства «МедИнж».

Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Группы были сопоставимы по возрасту, функциональному классу ХСН, типу аортального порока, сопутствующим заболеваниями и различались лишь по полу. В группе с шовной пластикой было статистически значимо больше мужчин ( $p=0,01$ ).

В таблице 2 представлены ЭХО КГ операционные данные.

Группы были сопоставимы по объемным и линейным параметрам камер сердца, трикуспидальной недостаточности и лёгочной гипертензии. Однако по ЭХО-данным в группе с использованием опорных колец была более плохая сократимость ЛЖ ( $p=0,02$ ), а так же более высокий градиент и степень кальциноза на аортальном клапане ( $p=0,03$ ). В группе с шовной аннулопластикой было статистически значимо больше больных, которым выполнена процедура замещения корня аорты легочным аутографтом (операция Росса) ( $p=0,03$ ).

Оперативное лечение проводилось при стандартном анестезиологическом пособии по протоколу, принятому в клинике, в условиях искусственного кровообращения и умеренной гипотермии. Защита миокарда осуществлялась официальным кардиоплегическим раствором «Кустодиол». В первой группе шовная рестриктивная аннулопластика осуществлялась нитью Пролен, с прошиванием двух линий кисетных швов по задней полуокружности фиброзного кольца с дозированным сужением митрального отверстия под контролем гидравлической пробы. Во второй группе применялись опорные полужесткие кольца-протезы фирмы «МедИнж», размер выбирался после измерений фиброзного кольца калибратором, средний размер кольца-протеза составил  $28,3 \pm 1,2$  (от 26 до 32). Исследуемые группы не различались по длительности искусственного кровообращения и окклюзии аорты, госпитальной летальности и длительности пребывания в стационаре.

Величины, измеренные в интервальной шкале, приводятся в виде среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего, и сравниваются тестом Стьюдента или Фишера, критерий  $\chi^2$ , для порядковых величин использовалась статистика Мана-Уитни. Выживаемость и свобода от событий оценивались методом Каплана-Мейера, и сравнивались в двух группах по логранговому критерию. Многомерный статистический анализ факторов, влияющих на выживаемость, выполнялся в рамках модели регрессии Кокса. Статистическая значимость устанавливалась на уровне  $\alpha=0,05$ . Большинство расчетов выполнено с помощью программы STATISTICA 8.0 StatSoft, Inc.

### Результаты и обсуждение

Госпитальная летальность составила 7 (5,7%) больных, в 5 случаях выполнялась пластика на опорном кольце (5,9%;  $N=84$ ) и в 2 – шовная аннулопластика (5,4%;  $N=37$ ). Разница в госпитальной смертности не была статистически значимой ( $p=0,778$ ).

Как видно из рисунка 1, кривые мало различимы ( $p=0,97$ ).

Согласно ЭХО-анализу при выписке митральная недостаточность сохранялась у 2,53% больных в группе с опорным кольцом и 2,94% – при шовной аннулопластике, показав отличные результаты в обеих группах. Усугубления МН не выявлено.

При анализе отдаленных результатов свобода от возврата митральной регургитации на момент окончания исследования составила в группе с опорными кольцами 87% и в группе шовной аннулопластики – 72%. Хотя в группе с опорными кольцами число возврата митральной регургитации было значительно меньше, разница оказалась статистически не значимой ( $p=0,117$ ).

Так как группы исходно не были сопоставимы по

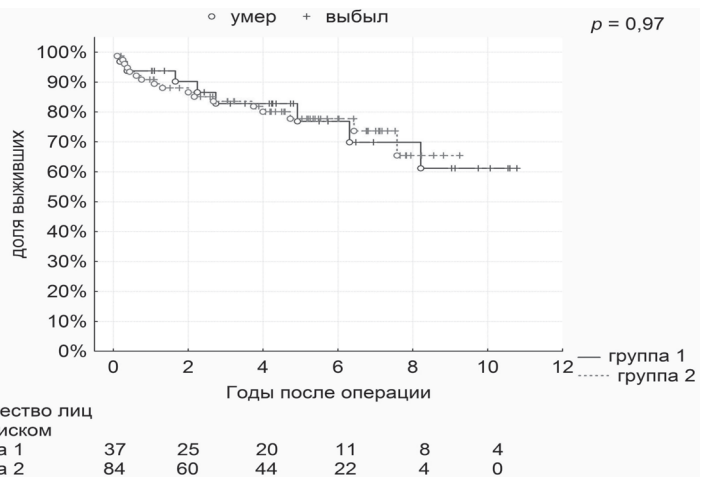


Рис. 1. Кривые выживаемости в группах в зависимости от типа коррекции МР.

ряду признаков (ФВ ЛЖ, полу, среднему градиенту и степени кальциноза АоК, а так же по количеству выполненных операций Росса), исследуемые группы подвергнуты дополнительной статистической обработке.

Используя поправку на выше описанные факторы и применив анализ соответствия Propensity Score Matching (PSM), была получена более существенная разница в рецидивах МР между группами (табл. 3).

Таблица 3

Рецидив МР в отдаленном периоде в группах с различными типами коррекции после Matching

	Митральная недостаточность		Число наблюдений
	нет	есть	
Опорное кольцо	24(92,30%)	2(7,7%)	26(100%)
Шовная аннулопластика	18(69,21%)	8(30,78%)	26(100%)
всего	42	10	52

При коррекции митральной недостаточности опорными кольцами «МедИнж» рецидив МР был реже, чем при шовной аннулопластике ( $p=0,015$ ), различия статистически значимы.

Учитывая полученные данные, можно отметить большую эффективность использования опорных колец по сравнению с шовной аннулопластикой в профилактике рецидива вторичной митральной регургитации.

Как известно, при выписке у большинства больных регургитация на митральном клапане регрессирует до незначительной, а в отдаленном периоде отмечается возврат митральной недостаточности у достаточно большого количества больных. В нашем исследовании при выписке умеренная МР сохранялась менее чем у 3% больных, тогда как в отдаленном периоде в группе с шовной аннулопластикой достигала 28%, а в группе с использованием опорного кольца 13%, прогрессирования выше исходного не отмечено ни в одной из групп.

В 2009 г. И.В. Сливнева с соавт. опубликовала данные исследования, проведенного в НИЦССХ им. Бакулева. Когорта состояла из 84 больных с выраженным аортальным пороком и митральной недостаточностью, средний возраст 50,5 лет. Из них, 32 больных получили различные типы коррекции митральной регургитации (6 - протезирование клапана, 9 - опорное кольцо, 6 - шовная аннулопластика, в остальных случаях применялись сочетания сближения папиллярных мышц, вальвулопластика по Альфиери и т.д.). При выписке рецидив регургитации был в 1 случае (9,3%,  $N=32$ ) в группе коррекции МР и в 9 (17%,  $N=52$ ) без вмешательства на митральном клапане. Из недостатков: исследование сделано на небольшой когорте и имело большое количество подгрупп для анализа [2].

Koji Takeda (2010) опубликовал данные своего исследования 59-ти больных с исходной умеренной МН (mild-to-moderate) на фоне аортального порока, сред-

ний возраст  $64 \pm 12$  лет, частота рецидива умеренной МР при естественном течении в отдаленном периоде в группе с функциональной МН достигала 27%, в т.ч. 7% случаев с прогрессирующей регургитацией выше исходной. Большинство больных возвратом МР имели повторные госпитализации по поводу прогрессирования ХСН в течение наблюдаемого периода [10].

В 2013 г. опубликованы результаты исследования F. Coutinho, посвященного вторичной митральной недостаточности при аортальном протезировании, где автор сравнил группы с конкомитантным вмешательством на митральном клапане и без него ( $n=255$ , средний возраст  $67 \pm 11,7$  лет), 94 (37%) больным выполнена конкомитантная коррекция МР. Частота сохранения МН при выписке в группе с коррекцией МР составила 4% и в отдаленном периоде – 18% (в сроки более 10 лет, медиана 4,2 года). Прогрессирования выше исходной степени МН не отмечено. Единственным типом вмешательства на митральном клапане в этой работе была рестриктивная шовная аннулопластика [7].

Исследований, сравнивающих шовную аннулопластику с имплантацией опорного полужесткого кольца для коррекции вторичной МН при аортальном протезировании, мы не встречали. Имеются многочисленные публикации, посвященные коррекции вторичной митральной регургитации ишемической этиологии и отдающие предпочтение аннулопластике опорным кольцом [3,4,9,11].

Количество больных с возвратом митральной недостаточности в отдаленном периоде было сопоставимым и не имело различий между группами ( $p=0,117$ ). И только после поправки на соответствие групп (matching) по

различающимся признакам выявлена большая эффективность опорных колец в профилактике рецидива МР по сравнению с шовной аннулопластикой ( $p=0,015$ ).

Принцип выбора вмешательства или не вмешательства на митральном клапане зачастую был случайным, зависел от решения оперирующей бригады и не регламентировался какими-то конкретными рекомендациями. В данном исследовании так же не применялась поправка на статистически значимые отличия для всех дооперационных характеристик, а использовалась лишь для признаков, получивших различия между сравниваемыми группами по критерию Фишера  $p < 0,05$ . Тем не менее, полученные оригинальные данные коррелируют с данными других исследователей.

Таким образом, при коррекции митральной недостаточности с использованием опорных полужестких колец-протезов выявлена большая эффективность в профилактике возврата регургитации в отдаленном периоде по сравнению с шовной рестриктивной аннулопластикой.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 22.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Назаров В.М., Смолянинов К.А., Демин И.И. и др. Умеренная митральная недостаточность при протезировании аортального клапана // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19. №3. – С.58-67.
2. Сливнева И.В., Скопин И.И., Цискаридзе И.М. и др. Клинико-гемодинамическая оценка влияния относительной митральной недостаточности средних градаций на непосредственные и отдаленные результаты хирургической коррекции аортального порока // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2009. – Т. 10. №6. – С.51.
3. Чернявский А.М., Рuzmatov Т.М., Эфендиев В.У. и др. Ишемическая митральная недостаточность. Современное состояние проблемы // Сердце: журнал практикующих врачей. – 2014. – №4. – С.224-233.
4. Berger M.A., Alam A., Murphy P.M., et al. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? // Ann Thorac Surg. – 2006. – Vol. 81. №3. – P.1153-1161.
5. Caballero-Borrego J., Gómez J., et al. Incidence, associated factors and evolution of non-severe secondary mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement // Eur J Cardiothorac Surg. – 2008. – Vol. 34. – P.62-66.
6. Carpentier A. Cardiac valve surgery: the "French correction" // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1983. – Vol. 86. – P.323-337.

7. Coutinho G.F., Pedro M., et al. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery // Eur J Cardio-Thorac Surg 2013.–Vol. 44. – P.2687-2693.
8. Ruel M., Kapila V., Price J., et al. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement // Circulation. – 2006. – Vol. 114. (Suppl. I). – P.541-546.
9. Silberman S., Klutstein M.W., Sabag T., et al. Repair of ischemic mitral regurgitation: comparison between flexible and rigid annuloplasty rings // Ann Thorac Surg. – 2009. – Vol. 87. – P.1721-1726.
10. Takeda K., Matsumiya G., Sakaguchi, et al. Impact of untreated mild-to-moderate mitral regurgitation at the time of isolated aortic valve replacement on late adverse outcomes // Eur J Cardiothorac Surg. – 2010. – Vol. 37. – P.1033-1038.
11. Virk S. A., Sriravindraraiah A., Dunn D., et al. A meta-analysis of mitral valve repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation // Ann Cardiothorac Surg. – 2015. – Vol. 4. №5. – P.400-410.
12. Wan C.K., Suri R.M., Li Z., et al. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement: is concomitant mitral valve repair necessary? // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2009. – Vol. 137. – P.635-640.

## REFERENCES

1. Nazarov V.M., Smolianinov K.A., Demin I.I. et al. Secondary moderate mitral regurgitation in aortic valve surgery: long-term results // Pathologia crovoobrascheniya i cardiochirurgia. – 2015. – Vol. 19. №3. – P.58-67 (in Russian)
2. Slivneva I.V., Skopin I.I., Ciskaridze I.M., et al. Clinical and hemodynamic characteristics functional mitral regurgitation in aortic valve replacement short- and long- term results// Bulletin NCSSCh imeni. A.N. Bakuleva RAMN. – 2009. – Vol. 10. №6. – P.51. (in Russian)
3. Chernavsky A.M., Ruzmatov T.M., Efendiev V.U., et al. Ischemic mitral insufficiency. The current state of the problem // Serdce: Zurnal praktikuyuschih vrachej. – 2014. – №4. – P.224-233. (in Russian)
4. Berger M.A., Alam A., Murphy P.M., et al. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? // Ann Thorac Surg. – 2006. – Vol. 81. №3. – P.1153-1161.

5. Caballero-Borrego J., Gómez J., et al. Incidence, associated factors and evolution of non-severe secondary mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement // Eur J Cardiothorac Surg. – 2008. – Vol. 34. – P.62-66.
6. Carpentier A. Cardiac valve surgery: the "French correction" // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1983. – Vol. 86. – P.323-337.
7. Coutinho G.F., Pedro M., et al. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery // Eur J Cardio-Thorac Surg 2013.–Vol. 44. – P.2687-2693.
8. Ruel M., Kapila V., Price J., et al. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement // Circulation. – 2006. – Vol. 114. (Suppl. I). – P.541-546.
9. Silberman S., Klutstein M.W., Sabag T., et al. Repair of ischemic mitral regurgitation: comparison between flexible and



rigid annuloplasty rings // Ann Thorac Surg. – 2009. – Vol. 87. – P.1721-1726.

10. Takeda K., Matsumiya G., Sakaguchi, et al. Impact of untreated mild-to-moderate mitral regurgitation at the time of isolated aortic valve replacement on late adverse outcomes // Eur J Cardiothorac Surg. – 2010. – Vol. 37. – P.1033-1038.

11. Virk S. A., Sriravindrarahaj A., Dunn D., et al. A meta-

analysis of mitral valve repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation // Ann Cardiothorac Surg. – 2015. – Vol. 4. №5. – P.400-410.

12. Wan C.K., Suri R.M., Li Z., et al. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement: is concomitant mitral valve repair necessary? // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2009. – Vol. 137. – P.635-640.

#### Информация об авторах:

Назаров Владимир Михайлович – д.м.н., ведущий научный сотрудник ЦНХТ, e-mail: vm\_nazarov@mail.ru; Смолянинов Константин Анатольевич – врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина д. 40, Россия, e-mail: Konstantynopol@mail.ru; Железнев Сергей Иванович – д.м.н., профессор, зав. кардиохирургическим отделением приобретенных пороков сердца; Богачев-Прокофьев Александр Владимирович – д.м.н., руководитель центра новых хирургических технологий (ЦНХТ), e-mail: b-pav@rambler.ru; Демин Игорь Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник ЦНХТ, e-mail: deminigor@mail.ru; Татаринцев Павел Борисович – к.мат.н., доцент кафедры высшей математики, e-mail: ic472pbt@yandex.ru

#### Information About the Authors:

Nazarov Vladimir M. – MD, PhD, DSc, leading researcher NRIPC, e-mail: vm\_nazarov@mail.ru; Smolyaninov Konstantin A. – MD, PhD, cardiovascular surgeon, department of cardiac surgery, Khanty-Mansiysk, str. Kalinin h. 40, Russia, e-mail: Konstantynopol@mail.ru; Zhelesnev Sergey I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Cardiac Surgery of acquired valve diseases NRIPC; Bogachev-Prokofiev Alexander V. – MD, PhD, DSc, head of the center of new surgical technologies NRIPC, e-mail: b-pav@rambler.ru; Demin Igor I. – MD, PhD, DSc, senior researcher NRIPC, e-mail: deminigor@mail.ru; Tatarintcev Pavel Borisovich – PhD, Associate Professor of Mathematics, e-mail: ic472pbt@yandex.ru

© ЖАКОВ Я.И., РЫБАКОВА О.Г., МИНИНА Е.Е., МЕДВЕДЕВА Л.В. – 2015  
УДК 616.233-002-053.4-06:616.248-008.8-053.4-07

### КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА ПО ФОРМИРОВАНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Ярослав Игоревич Жаков, Ольга Геннадьевна Рыбакова,  
Елена Евгеньевна Минина, Лариса Валентиновна Медведева

(Южно-Уральский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.И. Долгушин, кафедра факультетской педиатрии, зав. – д.м.н., проф. И.А. Федоров)

**Резюме.** Проведено клиничко-лабораторное обследование 147 детей в возрасте до 5 лет, перенесших 1 и более эпизодов обструктивного бронхита (n=75), с установленным диагнозом атопический дерматит (n=34) и бронхиальная астма (n=21) и детей без атопических заболеваний и эпизодов обструктивного бронхита в анамнезе (n=17). Выявлено, что у половины детей группы с острым обструктивным бронхитом и трети детей группы с атопическим дерматитом имеются клиничко-лабораторные признаки бронхиальной астмы. При выявлении у детей из группы риска по формированию бронхиальной астмы уровня эозинофилов  $\geq 2,5\%$  следует установить наблюдение за такими детьми с исследованием клеточного состава индуцированной мокроты с целью раннего выявления бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, обструктивный бронхит, индуцированная мокрота, эозинофилы, дети.

### CLINICAL, ANAMNESTIC AND LABORATORY FEATURES IN CHILDREN WITH A RISK OF ASTHMA DEVELOPMENT

Y.I. Zhakov, O.G. Rybakova, E.E. Minina, L.V. Medvedeva  
(South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia)

**Summary.** 147 children aged 9 months – 5 years with 1 and > episodes of bronchial obstructions (n=75), atopic dermatitis (n=34), asthma (n=21) and healthy children of the same age (n=17) were enrolled. All the children underwent history taking, clinical and laboratory examinations. We revealed that 50% of children with 1 and > episodes of bronchial obstructions and 33% of children with atopic dermatitis have clinical and laboratory features of bronchial asthma. If children with a risk of asthma development have the level of induced sputum eosinophils  $\geq 2,5\%$  than they should be regularly screened and underwent sputum induction for early detection of bronchial asthma.

**Key words:** bronchial asthma, bronchial obstruction, induced sputum, eosinophils, children.

В настоящее время бронхиальной астмой (БА) страдают от 5 до 15% детского населения и за последние 20 лет заболеваемость заметно растет [6,9]. На современном этапе атопический дерматит (АтД) и аллергический ринит (АР) считаются основными предикторами формирования БА, их наличие подразумевает более высокий риск развития БА в будущем (10-20%) [6,9]. Несмотря на значительные успехи в изучении БА, сохраняются определенные трудности в дифференциальной диагностике острого обструктивного бронхита (ООБ) и дебюта БА, особенно у детей дошкольного возраста [1,2]. Это заставляет ученых по всему миру искать критерии ранней диагностики БА у детей из группы

риска по ее формированию. Доказано, что воспалительные изменения на уровне слизистой оболочки бронхов существуют задолго до появления первых классических симптомов БА [9,11], в связи с чем для раннего выявления респираторных аллергозов все чаще рекомендуется использование неинвазивных исследований, в частности метода индуцированной мокроты (ИМ) [1,2,10,11]. В работах западных и российских ученых с участием детей старше 5 лет было выявлено повышенное количество эозинофилов в ИМ у лиц, страдающих БА [4,9,10].

Цель: выявление клиничко-анамнестических и лабораторных особенностей детей групп риска по формированию бронхиальной астмы.

## Материалы и методы

Таблица 1

Частота факторов риска бронхиальной астмы в исследуемых группах

Факторы	Группа 1 (n=75)		Группа 2 (n=34)		Группа 3 (n=21)		Группа 4 (n=17)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Анемия во время беременности	37	48,6	12	35,3	13	62,0**	5	29,4
Оперативные роды	24	32,5	16	47,1**	8	38,0	3	17,6
ПП ЦНС	17	22,7*	7	20,6*	11	52,5	5	29,4
Частые ОРЗ	73	97,3**	22	64,7	18	85,7**	7	41,2
Применение антибиотиков в возрасте 1 до года	35	47,3**	9	26,5	11	52,4**	2	11,8
Диатез	68	90,7**	34	100**	21	100**	8	47,1
Аллергический ринит	61	82,7*	25	73,5*	21	100,0	0	0
Наследственность по БА	36	50,0**	22	68,75**	19	90,5**	2	18,2
Пассивное курение	43	57,3	18	52,9	18	85,7**	7	41,2

Примечание: значимость различий (p&lt;0,05): \* - с группой 3, \*\* - с группой 4.

Исследование проведено по типу поперечного среза. Метод выборки – сплошной (по мере поступления в стационар). Источниковая популяция – пациенты, поступившие на обследование в отделение патологии детей раннего возраста, и детское аллергологическое отделение МУЗ ГКБ №1 г. Челябинска за период 2005-2006 гг. Критерии включения: возраст до 5 лет, отсутствие в течение предшествовавшего месяца эпизодов острых инфекционно-воспалительных заболеваний, вакцинации, добровольное информированное согласие обоих родителей на участие в исследовании; а также наличие одного из следующих критериев: перенесенный ООБ в анамнезе (один и более), наличие АтД, впервые выявленная БА без базисной терапии.

Дети были разделены на три группы: с ООБ в анамнезе (группа 1, n=75); с установленным диагнозом АтД (группа 2, n=34) и БА (группа 3, n=21). Группу сравнения составили дети того же возраста, не имеющие аллергических заболеваний и эпизодов ООБ в анамнезе (группа 4, n=17). На всех детей была заполнена разработанная нами персональная анкета. Проводилось обследование: общий анализ крови, общий иммуноглобулин Е крови, исследование клеточного состава назального секрета (НС) и ИМ [7].

Статистический анализ данных проводился при помощи пакетов статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, 2001) и SPSS 12.0. При распределении признака в выборке близком к нормальному, количественные значения представлялись в виде средней арифметической и её среднеквадратичного отклонения (M±σ). При непараметрическом распределении признака рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Me; 25-75%). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический U-тест Манна-Уитни. Оценка межгрупповых различий по качественным признакам проводилась с использованием критерия χ<sup>2</sup> и точного критерия Фишера. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения p<0,05.

## Результаты и обсуждение

Возраст обследованных детей составил от 9 месяцев до 5 лет, средний возраст – 3,3±1,4 лет. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

В настоящее время доказано влияние определенных анте-интра- и постнатальных факторов на реализацию атопии и БА у детей [6,9]. При анализе анамнестических данных у матерей и детей исследуемых групп были выявлены следующие особенности (табл. 1).

Анемия во время беременности чаще всего выявлялась у матерей детей с БА, в 2 раза чаще по сравнению с группой 4. Оперативное родоразрешение, которое, как известно, является фактором риска реализации БА [9], в 1,8-2,7 раза чаще встречалось у матерей детей с ООБ, АтД и БА по сравнению с 4 группой. В группе с БА в 2 раза выше, чем в остальных, оказалась частота пери-

натального поражения центральной нервной системы (ПП ЦНС).

Подавляющее большинство детей групп с ООБ и БА часто болеют острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), что является закономерным [2,5]. По данным зарубежных исследователей, применение антибиотиков широкого спектра у детей 1-го года жизни является фактором риска развития БА в более позднем возрасте [9]. Антибиотики в возрасте до года почти в 5 раз чаще, чем в группе 4, получали дети с ООБ и БА.

Известно, что определенное значение в формировании БА имеет наличие и возраст манифестации сопутствующей аллергопатологии. Аллергический ринит является независимым фактором риска развития БА [6,9]. В группах с ООБ и АтД отмечена высокая частота этого заболевания, превышающая 80%.

Обращает на себя внимание высокая частота наследственной отягощенности по БА – от 50 до 69% у детей групп риска, а также в группе БА, что не противоречит данным литературы [6,9].

Так же был изучен факт наличия/отсутствия пассивного курения в семьях детей исследуемых групп. Пассивное курение в 2 раза чаще отмечено в семьях детей с БА по сравнению с 4 группой. В согласительном документе GINA 2015 говорится, что пассивное интра- и постнатальное курение может являться самостоятельным фактором риска развития БА у ребенка.

Таким образом, у детей групп риска по БА имеется достаточно много факторов, влияющих на реализацию атопического фенотипа.

Нами выявлены особенности такого распространенного симптома, как кашель, в исследуемых группах (табл. 2).

У 3/4 детей с ООБ и БА и 1/2 детей с АтД кашель после перенесенного ОРЗ сохранялся дольше 3-х недель, в то время как в группе 4 – менее чем у 1/4. Кашель ночью вне ОРЗ чаще встречается у детей с БА, что, скорее всего, обусловлено течением основного заболевания [6,9], хотя у каждого пятого ребенка из групп ООБ и АтД также имеются эти симптомы. Кашель на физическую на-

Таблица 2

Клинико-анамнестические особенности кашлевого синдрома в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 (n=75)		Группа 2 (n=34)		Группа 3 (n=21)		Группа 4 (n=17)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Кашель длительностью >3 недель	56	74,7**	16	47,1*	18	85,7**	4	23,5
Кашель в ночное время вне ОРЗ	17	22,7*	6	17,6*	13	61,9**	2	11,8
Кашель в утреннее время	71	94,7**	30	88,2**	21	100,0**	6	35,3
Кашель на физическую нагрузку вне ОРЗ	24	45,3*	12	35,5*	18	85,7**	4	23,5
Кашель при контакте с предполагаем. аллергеном	21	28,0***	1	2,9*	14	66,7**	0	0

Примечание: значимость различий (p&lt;0,05): \* - с группой 3, \*\* - с группой 4.

грузку вне ОРЗ также чаще всего отмечается у детей с БА и является ее проявлением, но и в группах с ООБ и АтД частота данного симптома в 1,5-2 раза превышает таковую в группе 4. Появление кашля на физическую нагрузку вне ОРЗ у детей группы 1 можно объяснить как гиперчувствительностью кашлевых рецепторов после

перенесенного ОРЗ, врожденной гиперреактивностью бронхов, так и дебютировавшей БА [2,3,6]. Кашель на предполагаемые аллергены, кроме группы БА, отмечен у 1/3 детей из группы ООБ, одной из причин этого также может быть дебют БА. Утренний кашель встречался у 1/3 детей группы 4, а в остальных – в 2,5-2,8 раза чаще. Самыми частыми причинами утреннего кашля являются: нормальный физиологический утренний кашель, возникающий вследствие скопления слизи в гортани, поражение ЛОР-органов, БА [6,9].

По клинко-anamnestическим данным у всех детей исследуемых групп выявлены реакции на различные аллергены в виде той или иной симптоматики (табл. 3).

Клинко-anamnestические данные о частоте реакций на различные аллергены в исследуемых группах

Аллергены	Группа 1 (n=75)		Группа 2 (n=34)		Группа 3 (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
Лекарственные	35	46,7	21	61,8	12	57,0
Бытовые	29	38,7*	10	29,4*	14	66,6
Эпидермальные	19	25,3*	7	20,6*	12	60,0
Растительные	38	50,7	15	44,1	14	74,0
Поливалентная аллергия (3 и > аллерегена)	47	62,7*	21	61,8*	19	90,5
Общая реакция в поствакц. периоде	22	29,3	16	47,1	7	33,3

Примечания: значимость различий (p<0,05): \* - с группой 3.

Бытовая, эпидермальная и поливалентная аллергия значимо чаще встречается у детей с БА по сравнению с группами ООБ и АтД, что соответствует современным представлениям о БА у детей [6,9].

Количество детей с эозинофилией в общем анализе крови ( $\geq 5\%$ ) в группе 1 составило 20,5%, в группе 2 – 18,8%, в 3 группе – 52,3%, в 4 группе – 18,8% ( $p_{3-4}<0,05$ ;  $p_{1-3}<0,01$ ;  $p_{2-3}<0,01$ ), с повышенным уровнем общего IgE крови ( $\geq 100$  МЕ/мл) – 34,7%, 31,0%, 52,3% и 0% соответственно ( $p_{1-4}<0,01$ ;  $p_{2-4}<0,05$ ;  $p_{3-4}<0,01$ ). Количество детей с уровнем эозинофилов в НС  $\geq 5\%$  в обследованных группах: в группе 1 составило 57,3%, в группе 2 – 38,2%, в 3 группе – 81,0%, в 4 группе – 0,0% ( $p_{1-4}<0,01$ ;  $p_{2-4}<0,01$ ;  $p_{3-4}<0,01$ ;  $p_{1-3}<0,01$ ;  $p_{2-3}<0,01$ ). Повышенный уровень эозинофилов в НС является маркером аллергического ринита. По данным наших и зарубежных исследователей, распространенность аллергического ринита при БА у детей составляет 70-90%, и только у 38% детей с аллергическим ринитом диагностируется бронхиальная астма.

Данные по клеточному составу ИМ у детей в исследуемых группах представлены в таблице 4.

Таблица 4

Клеточный состав (%) индуцированной мокроты обследованных детей, Ме; 25-75

Показатель, %	Группа 1 (n=75)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=21)	Группа 4 (n=17)
Эозинофилы	2,0*, ** 0-7,0	1,0*, ** 0-3,0	17,0** 7,5-52,5	0 0-0,4
Нейтрофилы	67,0 50,0-81,0	70,0 46,5-82,0	47,0** 17,0-76,0	63,0 43,0-80,5
Макрофаги	19,0 9,0-35,0	18,5 10,8-43,8	15,0 10,0-30,0	30,0 12,0-49,5
Лимфоциты	5,0 3,0-8,0	6,25 2,0-10,0	4,0 2,0-7,5	4,0 2,5-8,25

Примечание: значимость различий (p<0,05): \* - с группой 3; \*\* - с группой 4.

Анализ особенностей ИМ у больных с различными заболеваниями требует знания клеточного состава мокроты в норме, но до настоящего времени еще не разработано нормативов для здоровых детей разных возрастных групп. Многие исследователи за повышенный уровень эозинофилов в ИМ у детей берут значение равное 2,5% и более [4,10]. В данной работе также за повышенный уровень эозинофилов в ИМ принят показатель  $\geq 2,5\%$ .

В нашем исследовании содержание эозинофилов ИМ в группах риска по формированию БА (с ООБ и АтД) было выше, чем в группе 4, но в то же время значительно ниже, чем в группе БА. Количество детей с повышенным уровнем эозинофилов в ИМ ( $\geq 2,5\%$ ) составило: в группе 1 – 46,7%, в группе 2 – 29,4%, в 3 группе – 100,0%, в 4 группе – 0% ( $p_{1-4}<0,01$ ;  $p_{2-4}<0,05$ ;  $p_{3-4}<0,01$ ;  $p_{1-3}<0,01$ ;  $p_{2-3}<0,01$ ). Так же мы проанализировали количество детей в группах с уровнем эозинофилов ИМ  $\geq 5\%$ , так как у 86% детей с БА, по нашим данным, выявлен именно такой показатель [8]. Количество детей с повышенным уровнем эозинофилов в ИМ ( $\geq 5\%$ ) в исследуемых группах составило: в группе 1 – 30,7%, в группе 2 – 11,8%, в 3 группе – 86%, при отсутствии таких детей в группе 4 ( $p_{1-4}<0,01$ ;  $p_{3-4}<0,01$ ;  $p_{1-3}<0,01$ ;  $p_{2-3}<0,01$ ;  $p_{1-2}<0,05$ ).

Средний уровень макрофагов (%) в ИМ у детей группы БА в 2 раза ниже по сравнению с детьми 4 группы, что так же подтверждается данными других исследователей [4,10].

Таким образом, в группах риска по развитию бронхиальной астмы (дети с перенесенным острым обструктивным бронхитом в анамнезе и с atopическим дерматитом без острого обструктивного бронхита в анамнезе) на момент исследования были дети с некоторыми симптомами (ночной кашель, кашель на физическую нагрузку без признаков острого респираторного заболевания, появление кашля при воздействии предполагаемых аллергенов), характерными для течения бронхиальной астмы. Около половины детей группы с острым обструктивным бронхитом и 1/3 детей группы с atopическим дерматитом имеют клинко-лабораторные признаки бронхиальной астмы. Учитывая, что у 100% детей с бронхиальной астмой в исследовании уровень эозинофилов в ИМ  $\geq 2,5\%$ , дети из групп риска по формированию бронхиальной астмы с уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте  $\geq 2,5\%$  относятся к группе высокого риска по формированию бронхиальной астмы, за ними необходимо наблюдение в динамике с исследованием клеточного состава индуцированной мокроты.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 09.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жаков Я.И., Василькова Д.С., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Клинко-лабораторные особенности группы часто болеющих детей. Анализ диспансерного наблюдения в условиях поликлиники // Проблемы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. по итогам международной научно-практической конференции. – Казань, 2014. – С.130-132.
2. Жаков Я.И., Василькова Д.С., Минина Е.Е., Медведева

- Л.В. Анализ ведения группы детей с бронхообструктивным синдромом в условиях поликлиники // Проблемы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. по итогам международной научно-практической конф. – Казань, 2015. – С.93-95.

3. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста // Практическая



медицина. – 2014. – №9. – С.82-88.

4. Минина Е.Е. Использование метода индуцированной мокроты для оценки иммуноопосредованных процессов воспаления слизистой оболочки бронхов при легкой бронхиальной астме у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Челябинск., 2010. – 21 с.

5. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» – М., 2004. – 68 с.

6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: Оригинал-макет, 2012. – 184 с.

7. Пат. 2364341 РФ Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов / В.И. Куличков, Ю.Л. Мизерницкий, О.Г. Рыбакова, Е.Е. Минина, Я.И. Жаков, – №2008116364; заявл.

24.04.2008; опубл. 20.08.2009, Бюл. № 23. – 10 с.

8. Пат. 2407451 РФ Способ диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста с использованием данных цитологии индуцированной мокроты / Я.И. Жаков, О.Г. Рыбакова, В.И. Куличков, Е.Е. Минина – №2009117008; заявл. 04.05.2009; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 36. – 14 с.

9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention, revised 2015. – 149 p: [http:// www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com). (дата обращения 17.06.2015)

10. Stătescu S., Chereches-Panta P., Ichim G., et al. The value of induced sputum in the diagnosis and management of children with bronchial asthma. // Clujul Medical. – 2014. – Vol. 87. №3. – P.171-176.

11. Vijverberg Susanne J.H., Hilvering B., Raaijmakers Jan A.M., et al. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside // Biologics. – 2013. – №7. – P.199-210.

## REFERENCES

1. Zhakov Y.I., Vasilkova D.S., Minina E.E., Medvedeva L.V. Clinical and laboratory features in often ill children. Analysis of the clinical examination in the polyclinic // Problems of medicine in modern conditions. – Kazan, 2014. – P.130-132. (in Russian)

2. Zhakov Y.I., Vasilkova D.S., Minina E.E., Medvedeva L.V. Analysis of the clinical examination of children with bronchial obstruction in the polyclinic // Problems of medicine in modern conditions. – Kazan, 2015. – P.93-95. (in Russian)

3. Mizernitskiy U.L. Differential diagnosis and treatment of UARI acute bronchial obstruction in infants // Practicheskaya medicina. – 2014. – №9. – P.82-88. (in Russian)

4. Minina E.E. The use of induced sputum for assesment of immunological inflammatory process in bronchial mucosa in children with mild asthma: thesis Ph.D. (Medicine). – Chelaysk, 2010. – 21 p. (in Russian)

5. Research and Practice programme «Acute respiratory diseases in children: treatment and prevention» – Moscow, 2004. – 68 P. (in Russian)

6. National programme «Bronchial asthma in children.

Strategy of treatment and prevention». – 4-th reprint, revised and expanded. – Moscow, 2012. – 184 p. (in Russian)

7. Kulichkov V.I., Mizernitskiy U.L., Rybakova O.G., et al. A method of producing of induced sputum in children for assessment extent and type of bronchial mucosa inflammation: Patent №2364341. – 2009. (in Russian)

8. Zhakov Y.I., Rybakova O.G., Kulichkov V.I., Minina E.E. A method of diagnostic of bronchial asthma in infants using data of induced sputum Patent №2407451. – 2010. (in Russian)

9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention, revised 2015. – 149 p: [http:// www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com). (дата обращения 17.06.2015)

10. Stătescu S., Chereches-Panta P., Ichim G., et al. The value of induced sputum in the diagnosis and management of children with bronchial asthma. // Clujul Medical. – 2014. – Vol. 87. №3. – P.171-176.

11. Vijverberg Susanne J.H., Hilvering B., Raaijmakers Jan A.M., et al. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside // Biologics. – 2013. – №7. – P.199-210.

## Информация об авторах:

Рыбакова Ольга Геннадьевна – аспирант кафедры факультетской педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета, e-mail: gallo53@mail.ru; Жаков Ярослав Игоревич – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 16; Минина Елена Евгеньевна – к.м.н., старший лаборант кафедры факультетской педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета; Медведева Лариса Валентиновна – к.м.н. ассистент кафедры факультетской педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета.

## Information About the Authors:

Rybakova Olga post-graduate student of pediatrics department South Ural State Medical University, e-mail: gallo53@mail.ru; Zhakov Yaroslav – MD, PhD, DSc, prof., Head of the department; Minina Elena – MD, PhD, senior assistant of the department; Medvedeva Larisa – MD, PhD, Assistant of the Department.

© ОВЧИННИКОВ А.В., ШПРАХ В.В. – 2015

УДК 616.8-009:612.825.81

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Алексей Васильевич Овчинников<sup>1</sup>, Владимир Викторович Шпрах<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Отделенческая клиническая больница на станции Владивосток ОАО «РЖД», гл. врач – П.Д. Нидзельский;

<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Целью исследования явилось изучение биоэлектрической активности головного мозга у больных с неврологическими формами гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД) для уточнения механизмов повреждения глубинных структур мозга при данной патологии и установления критериев ее ЭЭГ диагностики. Обследовано 78 больных с неврологическими формами ГЛД (средний возраст 29 лет, средняя давность заболевания 9 лет). Установлено разнообразие фоновых ЭЭГ с высоким уровнем выявления эпилептиформных ЭЭГ-паттернов (в 43,5% случаев) при низкой реактивности корковых процессов, но усилении синхронизации ритмов (в 64,1% наблюдений). Основной особенностью изменений биоэлектрической активности головного мозга при ГЛД оказалась регистрация в ЭЭГ своеобразного чередования периодов десинхронизации с пароксизмами билатерально-синхронных высокоамплитудных волн разного диапазона, частота возникновения которых не зависит от формы церебрального поражения, но диапазон высокоамплитудных волн коррелирует с ней.

**Ключевые слова:** гепатолентикулярная дегенерация, диагностика, электроэнцефалография.

## THE FEATURES OF BIOELECTRICAL ACTIVITY CHANGES IN BRAIN OF THE PATIENTS HAVING NEUROLOGICAL FORMS OF HEPATOLENTICULAR DEGENERATION

A.V. Ovchinnikov<sup>1</sup>, V.V. Shprakh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departmental Clinical Hospital at Vladivostok station joint stock company «Russian rail ways»;

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** The aim of the research was study of bioelectrical activity of brain in the patients with neurological forms of hepatolenticular degeneration (HLD) with the purpose to clarify the mechanism of the brain deep structures damages in the given pathology and to determine criteria for its EEG diagnostics. There were examined 78 patients having neurological forms HLD (at the age of 29 years old in average, having been ill for 9 years). There has been determined a variety of phone EEG with the highest level of revealing epilepsy-shaped EEG patterns (43,5% cases) in low reactivity of cortex processes but in strengthening rhythms synchronization (64,1% cases). The basic features of the changes in the brain bioelectric activity (in HLD) turned out to be the fact of registration in EEG a peculiar interchange of desynchronization period and bilaterally-synchronous paroxysm with different range of high amplitude waves, the frequency of arising the waves is not depended on the cerebral damage form, but the range of high amplitude waves is correlated with it.

**Key words:** hepatolenticular degeneration, diagnostics, electroencephalography.

Несмотря на 130-летнюю давность истории изучения гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД), вопросы диагностики данной патологии остаются не решенными. Достижения молекулярной биологии с одной стороны позволили уточнить природу заболевания, с другой – указали на многообразие вариантов ее проявлений. Между специалистами существует согласованность в том, что ядром клинических проявлений ГЛД являются признаки поражения экстрапирамидной системы, дефекты психики и висцеральные расстройства (в основном поражение печени), а медь накапливается преимущественно в базальных ядрах и печени. В каждом конкретном случае наблюдается свой индивидуальный набор и характер проявлений патологических симптомов. Открытие гена ГЛД – *ATP7B* на 13 хромосоме и идентификация его различных мутаций обнаружили диссоциацию между высокой частотой гетерозиготного носительства патологического гена и редкостью выявления заболевания. Стало понятным, что риск наследственной передачи ГЛД достигает высоких уровней и заболевание встречается гораздо чаще, чем диагностируется. Но оказалось, что ни один из существующих методов диагностики данной патологии нельзя считать строго специфическим. Современная диагностика ГЛД продолжает базироваться на показателях клинко-лабораторных исследований. Трудности ее использования в практической медицине обусловлены отсутствием четких диагностических критериев на ранних стадиях заболевания. Поэтому постановка диагноза и специфическая терапия, как правило, запаздывают на годы, обеспечивая высокий процент инвалидизирующих исходов. Работ, посвященных особенностям клинических проявлений, течения заболевания и уточнению локализации морфологического дефекта при разных его формах, в медицинской литературе достаточно [2,5]. Большинство из них направлено на описание отдельных случаев болезни [4,7], перечисление выявленных неврологических синдромов, определению сроков появления, последовательности и соотношения неврологической и печеночной симптоматики как в дебюте, так и в период манифестации клинических проявлений [8,9,13,15,16]. При этом изучению особенностей изменений биоэлектрической активности головного мозга у больных с данной патологией должно уделяться внимание. Отдельные работы, представленные в печати, посвящены анализу небольшого количества ЭЭГ (десятикам исследований) без учета возраста больных, формы патологии и этапа ее развития [1,3,6]. Вместе с тем клиника заболевания, свидетельствуя о прогрессировании симптомов, отражающих поражение экстрапирамидной системы, позволяет использовать показатели ЭЭГ для уточнения механизмов повреждения глубоких структур мозга. Установление особенностей изменений биоэлектрической активности головного мозга на различных этапах его повреждения при ГЛД может позволить использовать их в качестве одного из критериев

диагностики патологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение биоэлектрической активности головного мозга у больных с неврологическими формами ГЛД для уточнения механизмов повреждения глубоких структур мозга при данной патологии и установления критериев ее ЭЭГ диагностики

### Материалы и методы

Аналізу были подвергнуты ЭЭГ 78 больных в возрасте от 15 до 54 лет (средний возраст 29 лет) с неврологическими формами ГЛД при давности диагностики от 3 до 17 лет.

Диагноз ГЛД устанавливали на основании ее клинических проявлений, обнаружения кольца Кайзера-Флейшера (КФ) при офтальмологическом исследовании и показателей лабораторных методов обследования: низкого уровня сывороточного церулоплазмينا (меньше 170 мг/л), увеличения экскреции меди с мочой (более 1,26 мг/л), а также «откликаемости» на медьэлиминирующую терапию.

В зависимости от клиники ГЛД все ЭЭГ были разделены на три группы: I составили 34 ЭЭГ больных с аритмогиперкинетической формой; II – 24 ЭЭГ больных с экстрапирамидно-корковой формой; III – 20 ЭЭГ – с дрожательной и дрожательно-ригидной формами.

Регистрация биоэлектрической активности головного мозга (ЭЭГ) проводилась по системе «10-20» (Jasper, 1954) с использованием стандартной схемы расположения электродов в монополярных и биполярных коммутационных монтажах.

При анализе ЭЭГ оценивалось состояние биоэлектрической активности головного мозга в период активного бодрствования и при предъявлении стандартных функциональных нагрузок. Определялись индексы основных ритмов, их соответствие срокам формирования, пространственное перераспределение, межполушарная асимметрия, признаки нарушения функциональной подвижности корковых процессов.

Для описательной статистики учетных признаков использовались абсолютные значения и процентные взаимоотношения. При сравнении параметрических данных в группах наблюдения применяли *t*-критерий Стьюдента. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением представляли в виде медианы и квартилей. Оценку статистической значимости различий проводили с помощью критерия *z*. Различия между сравниваемыми величинами считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ обнаружил необычайное разнообразие критериев ЭЭГ. Их основные показатели представлены в таблице 1.



Таблица 1

Сравнительные данные показателей ЭЭГ у больных ГЛД разных групп

Показатели	Количество ЭЭГ			p
	I группа (n=34)	II группа (n=24)	III группа (n=20)	
<i>Индексы ритмов ЭЭГ:</i>				
Альфа	71,4±10,2	73,9±12,3	53,6±12,2	p <sub>2,3</sub> <0,05
Тета	19,3±7,3	12,4±4,3	21,5±9,2	p <sub>2,3</sub> <0,05
Дельта	4,1±1,4	7,4±4,4	15,7±7,9	p <sub>2,3</sub> <0,05
Бета	5,2±2,9	6,3±4,2	9,2±5,7	-
<i>Качественные показатели ЭЭГ, абс.ч., %</i>				
Чередование гиперсинхронизации с периодами десинхронизации:				
Выражено	27 (79,4%)	21 (87,5%)	9 (45%)	p <sub>2,3</sub> <0,05
Отсутствует	7 (20,6%)	3 (12,5%)	11 (55%)	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2,3</sub> <0,05
Локальная патология:	5 (14,7%)	14 (58,3%)	4 (20%)	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2,3</sub> <0,05
Эпилептиформная активность	7 (20,6%)	24 (100%)	3 (15%)	p <sub>1,2</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05
Снижение функциональной подвижности корковых процессов:				
	10 (29,4%)	7 (29,1%)	10 (50%)	-

Примечание: p<sub>1</sub> – различия в I и II группах; p<sub>2</sub> – различия в II и III группах; p<sub>3</sub> – различия в I и III группах.

Соответствие ЭЭГ возрастным характеристикам было установлено только у 6 (7,7%) больных. У остальных 72 (92,3%) больных регистрировались выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Систематизация их показателей позволила из широкого спектра ЭЭГ-феноменов выделить семь основных:

- нормальные значения – 7,7% (6 ЭЭГ);
- диффузное замедление – 28,2% (22 ЭЭГ);
- фокальное замедление – 21,7% (17 ЭЭГ);
- фокальные спайки и острые волны – 20,5% (16 ЭЭГ);
- генерализованные спайки и острые волны – 11,5% (9 ЭЭГ);
- генерализованные комплексы «острая-медленная волна» – 3,8% (3 ЭЭГ);
- фокальные комплексы «острая-медленная волна» – 6,4% (5 ЭЭГ).

Несмотря на многообразие кривых ЭЭГ, визуальный анализ фоновой биоэлектрической активности головного мозга позволил выделить три основных типа изменений:

- I тип (нормосинхронный) характеризовался преобладанием α-ритма без нарушений его пространственного перераспределения (зарегистрирован у 12 больных – 15,3%);
- II (гиперсинхронный) – отличался значительной деформацией ритмов с выраженными амплитудными колебаниями на высоком уровне (у 30 больных – 38,5%);
- III (десинхронный) – дезорганизацией ритмов на низком амплитудном уровне с признаками снижения функциональной подвижности корковых процессов (у 36 больных – 46,1%).

Предъявление стандартных функциональных нагрузок обнаружило снижение подвижности корковых процессов в 34,6% случаев (на 27 ЭЭГ), чаще регистрируясь (у каждого второго) у больных III и IV групп, реже (у каждого 4-5 больного) – в I и II группах (p<0,05).

Регистрация эпилептиформных ЭЭГ-паттернов достигала высоких уровней у 34 (43,5%) больных. Наиболее информативной для

выявления патологических ЭЭГ-феноменов всегда оказывалась проба с гипервентиляцией. У 60 (76,9%) больных она провоцировала регистрацию признаков субклинической эпилептиформной активности.

Независимо от исходного типа фоновой биоэлектрической активности, у 57 (73,1%) больных на ЭЭГ наблюдалось своеобразное чередование участков кривой, отражающих десинхронизацию, с периодами регистрации билатеральной синхронизации волн разного диапазона. При этом пароксизмы билатерально-синхронных высокоамплитудных волн, не всегда отражали трансформацию эпилептиформных ЭЭГ-паттернов в генерализованную эпилептиформную активность и не имели отчетливой межполушарной асимметрии амплитудных значений (в их числе только на 33 ЭЭГ отличались регистрацией специфических эпилептиформных паттернов в фоновых записях) (рис. 1).

Характер фоновых ЭЭГ и частота регистрации патологических ЭЭГ-паттернов коррелировали

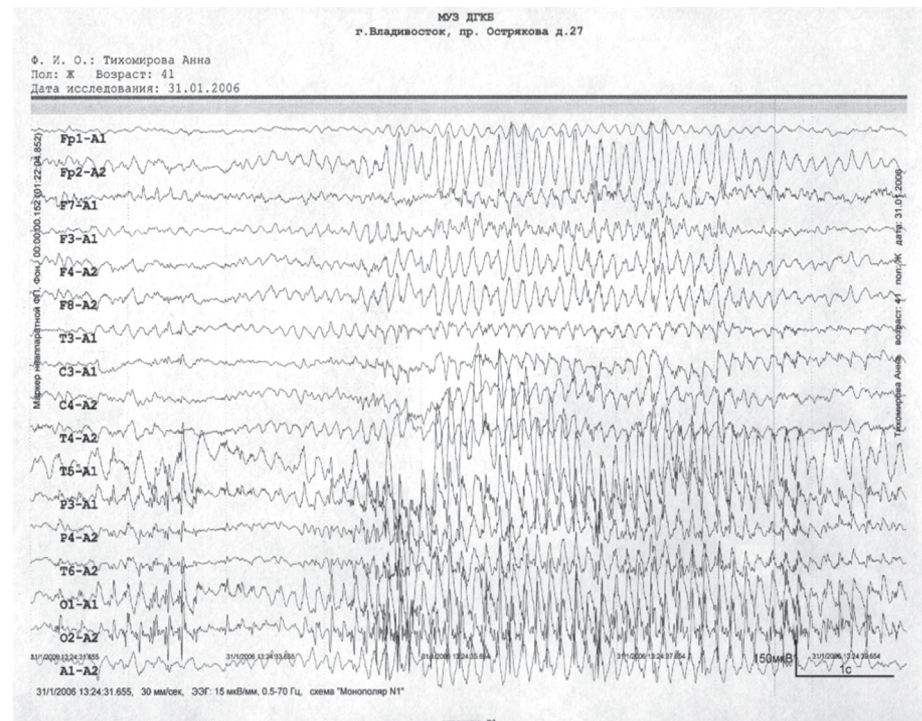


Рис. 1. Чередование периодов десинхронизации с пароксизмами билатеральной синхронизации высокоамплитудной биоэлектрической активности у больной 42 лет с аритмогиперкинетической формой ГЛД (с дрожательным гиперкинезом).

с формой ГЛД (табл. 2). У больных с аритмогиперкинетической формой наиболее характерным на ЭЭГ оказывался II и III типы фоновых кривых – 73,5% (у 25 из

Таблица 2  
Основные показатели ЭЭГ у больных с неврологическими формами ГЛД, чел. (%)

Характер ЭЭГ	I группа (n=34)	II группа (n=24)	III группа (n=20)	p
I тип (n=12)	2 (5,8)	6 (25,0)	4 (20,0)	p <sub>1,2,3</sub> <0,01
II тип (n=30)	18 (52,9)	9 (37,5)	3 (15,0)	p <sub>1,3</sub> <0,01
III тип (n=36)	14 (46,9)	9 (37,5)	13 (65,0)	p <sub>1,2,3</sub> <0,01
Частота чередования десинхронизации с периодами гиперсинхронизации	27 (79,4)	21 (87,5)	9 (45,0)	p <sub>1,3</sub> <0,05
Частота регистрации эпилептиформных паттернов	7 (20,6)	24 (100)	3 (15,0)	p <sub>1,3</sub> <0,01

Примечание: p<sub>1</sub> – различия в I и II группах; p<sub>2</sub> – различия в II и III группах; p<sub>3</sub> – различия в I и III группах.



34 обследованных больных в этой группе) с усилением процессов синхронизации ритмов в 79,4% (в 27 наблюдениях) или с регистрацией пароксизмов билатерально синхронных высокоамплитудных волн тета-диапазона (в 7 случаях – 20,6%). У больных с экстрапирамидно-корковой формой ГЛД ЭЭГ отличались регистрацией фокальных патологических паттернов или пароксизмов генерализованных эпилептиформных паттернов (комплексов «острая-медленная волна» или «спайк-волна») при I и II типах фоновых кривых ЭЭГ в 66,6% (у 16 из 24 больных, обследованных в этой группе). При дрожательной и дрожательно-ригидной формах кривые ЭЭГ характеризовались редкой (у 3 больных – 15%) регистрацией эпилептиформной активности, но пароксизмы билатерально-синхронных высокоамплитудных патологических волн и усиленная синхронизация ритмов регистрировались в 45% случаев (у 9 из 20 больных, обследованных в этих группах). Они выявлялись в основном при III типе фоновых ЭЭГ.

Таким образом, исследование биоэлектрической активности головного мозга у больных с неврологическими формами ГЛД в период манифестации церебральных проявлений среди многообразия фоновых кривых ЭЭГ позволило выделить три основных типа: нормосинхронный, гиперсинхронный и десинхронный.

Независимо от типа фоновой активности был установлен высокий уровень регистрации эпилептиформных ЭЭГ-паттернов (в 43,5% случаев) при снижении функциональной подвижности корковых процессов (в 34,6% случаев). Это совпадает с исследованиями Н.В. Коновалова (1960), который, анализируя особенности изменений биоэлектрической активности у 39 больных ГЛД, не только обнаружил на ЭЭГ частоту регистрации пароксизмальных проявлений, но и указал на высокий уровень выявления потенциалов «судорожного» типа даже в тех случаях, где клинические проявления эпилептических припадков отсутствовали [6].

Другой отличительной особенностью изменений биоэлектрической активности головного мозга у больных ГЛД оказалось усиление процессов синхронизации ритмов со своеобразным чередованием периодов десинхронизации с пароксизмами билатерально-синхронных высокоамплитудных волн разного диапазона (в 64,1% случаев). Зависимости частоты их возникновения от формы церебрального поражения не выявлялось, но наблюдались четкие корреляции диапазона высокоамплитудных волн с формой ГЛД в виде возникновения пароксизмов волн тета-диапазона у больных с аритмо-гиперкинетической и экстрапирамидно-корковой фор-

мами, а пароксизмов из волн альфа- и дельта-диапазона в случаях с развитием дрожательной и дрожательно-ригидной форм. Такие данные согласуются с результатами исследований М.Э. Багаевой (2004), которая, изучив показатели ЭЭГ 38 детей с ГЛД, отметила зависимость характера ЭЭГ-изменений от формы заболевания и особенность ответа ЭЭГ на гипервентиляцию, усматривая в усилении процессов синхронизации отражение свидетельств дисфункции глубинных (преимущественно диэнцефальных) структур мозга [1].

Они не противоречат результатам исследований И.К. Волошина-Гапонова (2014), который, анализируя ЭЭГ 36 больных ГЛД, не только указал на высокую частоту (27,8%) регистрации эпилептиформных паттернов (в 27,8% случаев), но и обнаружил в 13,9% наблюдений своеобразную билатерально-синхронную пароксизмальную активность различного частотного диапазона [3].

Сопоставляя полученные данные с результатами экспериментальных исследований F. Bergman, A. Costin, J. Gutman [14], обнаруживших возникновение пароксизмов билатерально-синхронных высокоамплитудных волн различного диапазона при раздражении ограниченной зоны в мезэнцефальной ретикулярной формации, и подтверждением Т.С. Степановой, К.В. Грачевым и др. этого феномена в клинике [10,11,12], следует признать, что зарегистрированное у больных ГЛД чередование периодов десинхронизации с пароксизмами билатерально-синхронных высокоамплитудных форм патологической активности, является отражением признаков поражения глубинных структур мозга, в том числе образований экстрапирамидной системы и ретикулярной формации, свидетельствуя об их постоянной патологической ирритации. Это подтверждается высокой частотой регистрации эпилептиформных паттернов и диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 12.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

- Багаева М.Э. Течение болезни Вильсона у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 24 с.
- Васильев Ю.Н., Окунева И.И., Ламм И.В. К вопросу диагностики болезни Вильсона-Коновалова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т. 40. №5. – С.94-95.
- Волошин-Гапонов И.К. Особенности биоэлектрической активности у пациентов Вильсона-Коновалова // Украинский вестник психоневрологии. – 2013. – Т. 21. №3. – С.13-17.
- Козлова Н.М., Сизых Т.П., Хомкалова И.Д. Случай болезни Вильсона-Коновалова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1995. – Т. 2. №1. – С.36-37.
- Козлова Н.М., Гвак К.В., Гаджибалаева Л.Ш. Болезнь Вильсона-Коновалова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 104. №5. – С.125-129.
- Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. – М.: Медицина, 1960. – 555 с.
- Можаров М.И. Случай гепатоцеребральной дистрофии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1998. – Т. 13. №2. – С.39-40.
- Пономарев В.В. Болезнь Вильсона-Коновалова «великий хамелеон» // Международный неврологический журнал. – 2010. – Т. 33. №3. – С.10-15.
- Рибак Н.В., Кузик Ю.Л., Паенок А.В. Гепатолентикулярная дегенерация (хвороба Коновалова — Вильсона): клініко-

патоморфологічний аналіз / Інститут клінічної патології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького // МЛ. – 2011. – №3 (79).

10. Степанова Т.С. Некоторые особенности электрической активности глубоких структур мозга // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1968. – Т. 68. Вып. 11. – С.1593-1599.

11. Степанова Т.С., Грачев К.В. Биоэлектрическая активность структур лимбической системы и неокортекса у больных с височной эпилепсией // Височная эпилепсия. – Тюмень, 1970. – С.181-185.

12. Степанова Т.С. Структура акинетико-ригидных синдромов в зависимости от уровня поражения центральной нервной системы // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1971. – Т. 17. Вып. 4. – С.481.

13. Четкина Г.С., Потапов А.С., Цирюльникова О.М. и др. Болезнь Вильсона у детей: варианты манифестации и трудности ранней диагностики // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3. Вып. 1. – С.41-47.

14. Bergman F, Costin A., Gutman J. Cerebral electrogenesis in relation to consciousness // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. – 1963. – Vol. 15. – P.683-960.

15. Ferenci P. Phenotype – genotype correlations in patients with Wilson's disease // Ann N Y Acad Sci. – 2014. – №1315. –

## REFERENCES

1. Bagaeva M.E. Wilson's Disease Children Suffer (the course): Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2004. – 24 p. (in Russian)
2. Vasiljev U.N., Ocuneva I.I., Lamm I.V. On The problem of Wilson-Konovalov's disease diagnosis // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2003. – Vol. 40. №5. – P.94-95. (in Russian)
3. Voloshin-Gaponov I.K. Peculiarities of bioelectrical activities patients suffered Wilson-Konovalov's disease have // Ukranskiy Vestnik Psikhonevrologii. – 2013. – Vol. 21. №3. – P.13-17. (in Russian)
4. Kozlova N.M., Cizich T.P., Chamcalova I.D. Case of Wilson-Konovalov's Disease // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 1995. – Vol. 2. №1. – P.36-37. (in Russian)
5. Kozlova N.M., Gvak K.V., Gadjibalaeva L.S. Wilson-Konovalov's Disease // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2011. – Vol. 104. №5. – P.125-129.
6. Konovalov N.V. Hepatocerebral Dystrophy. – Moscow: Medgiz, 1960. – 555 p. (in Russian)
7. Mozjarov M.I. Case of Hepatocerebral Dystrophy // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 1998. – Vol. 13. №2. – P.39-40. (in Russian)
8. Ponomarev V.V. Wilson and Konovalov's Disease is Great Chameleon's // Mezhdunarodnij Nevrologicheskij Zhurnal. – 2010. – №3. – P.10-15.
9. Rybak N.V., Kuzik U.I., Pasnok A.V. Hepatolenticular Degeneration (Konovalov and Wilson's Disease): clinical and pathomorphological analysis / Institute of Clinical Pathology in Lvov National Medical University named after Danila Galitsk // ML. – 2011. – № 3 (79). (in Ukrainian)
10. Stepanova T.S. Some peculiarities of electrical activities of brain deep structures // Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii. – 1968. – Vol. 68. №11. – P.1593-1599. (in Russian)
11. Stepanova T.S., Grachov K.V. Bioelectrical activities of limbic system structures and neocortex at the patients having temporal epilepsy // Temporal epilepsy. – Tumen, 1970. – P.181-185. (in Russian)
12. Stepanova T.S. Structure of akinetiko-rigid syndromes in dependence of the level of central nerve system damage // Zhurnal Nevropatologii I Psikhiatrii. – 1971. – №4. – P.481. (in Russian)
13. Chutkina G.C., Potapov A.C., Tsir'uynikova O.M., et al. Wilson's Disease Children Suffer: Manifestation Variants and Difficulties at Early Stage Diagnostics // Voprosy Diagnostiki v Pediatrii. – 2011. – Vol. 3. №1. – P.41-47. (in Russian)
14. Bergman F., Costin A., Gutman J. Cerebral electrogenesis in relation to consciousness // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. – 1963. – Vol. 15. – P.683-960.
15. Ferenci P. Phenotype – genotype correlations in patients with Wilson's disease // Ann N Y Acad Sci. – 2014. – №1315. – P.1-5.
16. Taly A.B., Prashanth L.K., Sinha S. Wilson's Disease: An Indian perspective // Neurology India. – 2009. – Vol. 57. – P.528-540.

### Информация об авторах:

Овчинников Алексей Васильевич – врач-невролог, e-mail: alexey8906@yandex.ru; Шпрах Владимир Викторович – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, ректор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, 664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100.

### Information About the Authors:

Ovchinnikov Alexey V. – neurologist, e-mail: alexey8606@yandex.ru; Shprakh Vladimir V. – MD, PhD, DSc, professor of neurology.

© БОРОДАШКИНА С.Ю., ПРОТАСОВ К.В., ПОДКАМЕННЫЙ В.А. – 2015  
УДК 616.379-008.64:616.132.2-089.168.1-06-02:616.153.455-008.61/.64

## ВАРИАбельность ГЛИКЕМИИ у БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА «РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ»

Светлана Юрьевна Бородашкина<sup>1</sup>, Константин Викторович Протасов<sup>2</sup>,  
Владимир Анатольевич Подкаменный<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин, консультативно-диагностическая поликлиника, зав. – О.А. Козина; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В. В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Куклин, кафедра сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии, зав. – д.м.н., проф. Ю.В. Желтовский)

**Резюме.** Цель работы: оценить влияние суточной вариабельности гликемии на развитие послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений коронарного шунтирования на «работающем сердце» у больных сахарным диабетом 2-го типа.

В исследование включены 338 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), подвергшихся коронарному шунтированию (КШ) на «работающем сердце». Средний возраст составил 58,0 (53,0-63,0) лет. Мужчин было 277 (82%). В основную группу включены больные с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), зарегистрированные в течение семи суток после операции: инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), фибрилляция предсердий (ФП). Контрольную группу формировали из больных без ССО. В исследуемых группах сравнивали показатели тяжести ИБС, данные коронароангиографии и доплер-эхокардиографии, риск операции по EuroSCORE II, параметры гликемии и режимы сахароснижающей терапии перед операцией, объем и тяжесть КШ. С помощью ROC-анализа определяли чувствительность и специфичность гликированного гемоглобина (HbA1c), среднего уровня глюкозы и ее вариабельности в течение суток при поступлении и накануне операции в отношении повышенного/высокого риска ССО и строили ROC-кривые. Рассчитывали площадь под кривыми (AUC) и их стандартные ошибки. Рассчитывали отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) развития ССО у больных с вариабельностью гликемии выше найденных пороговых уровней. ССО зарегистрированы у 54 больных, среди них ИМ – у 20, ОНМК – у двоих и ФП – у 32. В группе ССО были выше уровни HbA1c, сывороточной глюкозы и ее вариабельности в течение суток при поступлении и накануне операции. У больных с ССО были выше, чем в контрольной группе, функциональный класс стенокардии, риск летальности по EuroScore II, ниже фракция выброса левого желудочка, чаще выявлялись поражение ствола

левой коронарной артерии, полные окклюзии коронарных артерий. По результатам проведенного ROC анализа параметров углеводного обмена наиболее высокие значения АУС имели вариабельности гликемии при поступлении и накануне операции. Выявлен пороговый уровень суточной вариабельности гликемии при поступлении – 0,61 ммоль/л (AUC=0,939±0,02) и накануне операции – 1,74 ммоль/л (AUC=0,892±0,03). Для вариабельности гликемии при поступлении ОШ (ДИ) – 29,3 (12,5-68,4), накануне операции ОШ (ДИ) – 22,0 (10,9-44,6).

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, суточная вариабельность гликемии, факторы риска.

## THE GLUCOSE VARIABILITY AS RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS AFTER BEATING-HEART CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN TYPE TWO DIABETES PATIENTS

S.Y. Borodashkina<sup>1</sup>, K.V. Protasov<sup>2</sup>, V.A. Podkamennyi<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** Aim. To assess the affect of diurnal serum glucose variability on the development of cardiovascular complications after beating-heart coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. Material and methods. The study included 338 patients with ischemic coronary disease (ICD) with diabetes mellitus (DM), undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (CABG). The mean age was 58,0 (53,0-63,0) years. There were 277 (82%) males. The main group included patients with cardiovascular complications (CVC), registered within seven days after surgery: myocardial infarction (MI), stroke/transient ischemic attack (TIA), atrial fibrillation (AF). The control group was formed from patients without CVC. In the study groups we compared the ischemic coronary disease severity, coronary angiography, duplex echocardiography data, blood pressure level, EuroSCORE II risk, preoperative glycemic parameters and hypoglycemic therapy as well as CABG scope and severity. Using ROC analysis we determined the sensitivity and specificity of glycosylated hemoglobin, serum glucose and its variability during the first day of admission to hospital and the day before surgery about high risk of CVC and build ROC-curves. The area under the curves (AUC) and their standard errors were calculated. Odds ratios (OR) and confidence interval (CI) for the development of CVC in patients with diurnal serum glucose variability were found above threshold levels. The results and conclusions. Cardiovascular events were registered in 54 patients, MI – in 20, stroke/TIA – in 2 and AF – in 32 of them. As compared with the control group they had higher Canadian Cardiovascular Society angina class and EuroSCOREII risk, lower left ventricular ejection fraction, they were diagnosed more frequent detection of left main coronary artery stenosis, coronary total occlusion. According to the results of ROC analysis of the parameters of carbohydrate metabolism the highest AUC values had diurnal serum glucose variability during the first day of admission to hospital and the day before surgery. Threshold level for diurnal serum glucose variability during the first day of admission is revealed – 0,61 mmol/l (AUC=0,939±0,02) and the day before surgery – 1,74 mmol/l (AUC=0,892±0,03). For diurnal serum glucose variability during the first day of admission OR (CI) – 29,3 (12,5-68,4), the day before surgery OR (CI) – 22,0 (10,9-44,6).

**Key words:** ischemic heart disease, coronary bypass surgery, diabetes mellitus, cardiovascular complications, diurnal serum glucose variability, risk factors.

По распространенности сахарный диабет 2-го типа (СД 2) расценивается как неинфекционная эпидемия. Известно, что при СД 2 частота развития сердечно-сосудистой патологии в 3-4 раза выше, чем у лиц без СД [9]. Значительное количество больных с СД 2 и ИБС подвергаются операции коронарного шунтирования (КШ), которая является оптимальным методом реваскуляризации у данной категории больных [10,11]. Доля больных СД 2 растет с каждым годом и составляет от 15 до 40% от общего числа прооперированных [1,10]. Коронарное шунтирование на «работающем сердце» обеспечивает низкую летальность и небольшое количество осложнений [1]. Исследования, позволяющие оценить эффективность КШ на «работающем сердце» у больных ИБС с сопутствующим СД 2 во взаимосвязи с динамикой углеводного обмена, немногочисленны. Известно, что высокая вариабельность гликемии является самостоятельным предиктором поздних осложнений СД и в 2,4 раза повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин [6]. Все это и обусловило цель данной работы: оценить влияние суточной вариабельности гликемии на развитие послеоперационных ССО КШ на «работающем сердце» у больных СД 2.

### Материалы и методы

В исследование включались больные ИБС с сопутствующим СД 2, которым выполнена операция КШ без искусственного кровообращения (ИК) на «работающем сердце». Критерии включения: мужчина или женщина в возрасте от 45 до 70 лет, наличие СД 2 с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) <13%, стабильной стенокардии напряжения III или IV функционального класса (ФК), изолированного поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) >50% или ствола ЛКА в сочетании с другими поражениями коронарных артерий

(КА) >50% или проксимального поражения передней нисходящей артерии (ПНА) или трехсосудистого поражения КА без проксимального стеноза ПНА и ствола ЛКА и высоким риском по шкале SYNTAX score [11], наличие синусового ритма в предоперационном периоде. Критерии исключения: наличие нестабильной стенокардии, клапанных пороков сердца, СД 1-го типа, кетоацидоза, уровень HbA1c ≥13%, операция КШ по экстренным показаниям, реваскуляризация миокарда в предшествующие 12 месяцев. Больные были осведомлены о цели, характере, методах и возможных последствиях исследования. Получено информированное согласие на его проведение. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России. Набор материала осуществлялся в 2010-2015 гг.

Анализировали сердечно-сосудистые осложнения (ССО) в течение 7 суток после операции. При этом учитывали случаи острого послеоперационного инфаркта миокарда (ИМ) по критериям ЕОК (2012) [15], ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки [2], фибрилляции предсердий (ФП) по ЭКГ. Всего за период наблюдения зарегистрировано 54 ССО. Контрольная группа в количестве 284 человек включала пациентов без ССО. Таким образом, в исследование включено 338 больных в среднем возрасте 58,0 (53,0-63,0) лет, из которых мужчин было 277 (82%).

Из 338 больных – 125 (37,0%) принимали метформин, 145 (42,9%) – препараты сульфонилмочевины, 68 (20,1%) – находились на инсулинотерапии. В предоперационном периоде 84 больных продолжали принимать пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) до начала операции, 186 – на второй день госпитализации переведены на терапию инсулином (ИН) короткого действия в начальной дозе 18 ЕД в сутки с последующей коррекцией по уровню гликемии [4] и 68 – продолжали получать ИН. Всем больным за 7 дней до операции от-



менены дезагреганты. Бета-блокаторы получали – 338 больных, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 193, антагонисты рецепторов ангиотензина II – 145, статины – 308.

Всем больным проводили электрокардиографию (ЭКГ) покоя при поступлении и мониторинг ЭКГ во время операции и в блоке интенсивной терапии. Учитывали уровень артериального давления (АД) при поступлении. Осуществляли доплер-эхокардиографию с оценкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка по Симпсону («Artida», Toshiba, Япония). Учитывали перенесенный ранее ИМ по данным анамнеза и эхокардиографии, характер поражения КА по данным коронароангиографии, количество шунтов, длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, прогнозируемую летальность по EuroSCORE II [13].

При поступлении определяли уровень HbA1c. Измеряли концентрацию глюкозы в плазме крови глюкозооксидационным методом в 8:00, 11:00, 13:00, 15:00, 18:00, 21:00 в первый день госпитализации и в течение суток перед операцией. Таким образом, у каждого больного осуществлялось 12 измерений глюкозы. Рассчитывали индивидуальный средний уровень глюкозы и ее вариабельность (путем вычисления среднеквадратического отклонения) за вышеуказанные суточные периоды. Определяли долю значений уровня глюкозы, ниже рекомендуемого для периоперационного периода целевого диапазона [3]. С этой целью вычисляли процент измерений глюкозы <6,1 ммоль/л от всех измерений глюкозы за сутки наблюдения. Сравнивали состояние углеводного обмена в исследуемых группах. С помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) определяли чувствительность и специфичность параметров углеводного обмена в отношении повышенного/высокого риска ССО и строили ROC-кривые. Рассчитывали площадь под кривыми (AUC – area under curve) и их стандартные ошибки. Определяли пороговые величины, обеспечивающие максимум чувствительности и специфичности в прогнозировании ССО. Рассчитывали отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) развития ССО у больных с вариабельностью гликемии выше найденных пороговых уровней.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета программ Statistica 6.1 for Windows (StatSoft, США), IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM, США). Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову, Шапиро-Вилку. Поскольку был выявлен непараметрический характер распределения, средние значения представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИИ) (25-й и 75-й процентиля). Значимость различий средних оценивали по критерию Манна-Уитни (U), относительных показателей – по  $\chi^2$ . ROC-анализ проведен с помощью Web-based Calculator for ROC Curves ([www.jrocf.it](http://www.jrocf.it)).

## Результаты и обсуждение

Группы с ССО и без осложнений не различались по возрасту (59,0 (57-63) и 59,0 (54-63) лет, соответственно,  $p=0,20$ ), полу (мужчин 46 и 231,  $p=0,65$ ), среднему уровню АД (150[130-150]/ 90[80-90] и 140[120-150]/ 90[80-90] мм рт.ст.,  $p=0,21$  и  $p=0,74$ ) и по среднему количеству пораженных артерий (3,0 и 2,0,  $p=0,29$ ). Больные обеих групп были сопоставимы по длительности операции (60 (55-70) и 65[63-75] мин.,  $p=0,70$ ), объему интраоперационной кровопотери (302[230-400] и 335[240-410]

мл,  $p=0,85$ ) и количеству шунтов на одного больного (по 2 шунта в каждой группе,  $p=0,15$ ). Группа с ССО, по сравнению с группой без осложнений, характеризовалась закономерно более тяжелой стенокардией (стенокардия IV ФК у 10 и 21 больных,  $p=0,009$ ), большим количеством больных с перенесенным ИМ (25 и 82 больных,  $p=0,04$ ), более низкой ФВ левого желудочка (42,0 (40,0-52,0) и 48,0 (42,0-62,5) %,  $p=0,003$ ), более высоким риском летальности по EuroSCORE II (2,4 (1,33-2,6) и 1,33 (1,33-2,54) %,  $p=0,01$ ), а также более тяжелым поражением КА (поражение ствола ЛКА у 25 и 46 больных,  $p=0,002$ ; окклюзии у 44 и 179 больных,  $p=0,03$ ).

В группе ССО были выше исходный уровень HbA1c, средние уровни глюкозы и ее суточной вариабельности

Таблица 1

Показатели углеводного обмена в изучаемых группах, Me (ИИ)

Параметр углеводного обмена	Группа ССО (n=54)	Контроль (n=284)	p
Исходный HbA1c, %	8,2 (7,7-8,8)	7,0 (6,7-7,7)	<0,001
Средний уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л	8,2 (7,7-8,7)	7,2 (6,9-7,9)	<0,001
Вариабельность гликемии при поступлении, ммоль/л	0,7 (0,7-0,75)	0,5 (0,4-0,6)	<0,001
Средний уровень глюкозы накануне операции, ммоль/л	8,2 (7,9-8,6)	7,5 (7,2-7,9)	<0,001
Вариабельность гликемии накануне операции, ммоль/л	2,5 (1,5-2,6)	1,2 (0,5-1,5)	<0,001

Примечания: ГЛ – уровень глюкозы плазмы крови, Me – медиана, ИИ – интерквартильный интервал.

на всех изученных этапах периоперационного периода (табл. 1).

Для выявления наиболее информативных предикторов развития ССО среди показателей углеводного обмена был проведен ROC-анализ, заключающийся в определении чувствительности и специфичности HbA1c, среднего уровня глюкозы и ее вариабельности в течение суток при поступлении и накануне операции для прогноза риска развития ССО и построены ROC-кривые. Рассчитаны площади под кривыми (AUC) и их стандартные ошибки (табл. 2).

Таблица 2

Площади под кривой (AUC) для показателей углеводного обмена для прогноза развития ССО

Параметр	AUC	Стандартная ошибка
Исходный HbA1c, %	0,778	$\pm 0,04$
Средний уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л	0,811	$\pm 0,04$
Вариабельность гликемии при поступлении, ммоль/л	0,939	$\pm 0,02$
Средний уровень глюкозы накануне операции, ммоль/л	0,76	$\pm 0,04$
Вариабельность гликемии накануне операции, ммоль/л	0,892	$\pm 0,03$

Как видно из таблицы 2, наиболее высокие значения AUC имели вариабельность гликемии при поступлении и накануне операции. Для этих параметров углеводного обмена рассчитали отрезные значения, обеспечивающие максимум чувствительности и специфичности в прогнозировании ССО. Вычислены ОШ (ДИ) повышения риска развития ССО у больных с параметрами вариабельности гликемии выше выявленных пороговых уровней (рис. 1).

Как видно на рисунке 1, при отличном качестве модели для вариабельности гликемии при поступлении (AUC 0,939 $\pm 0,02$ ) и очень хорошем – для вариабельности гликемии накануне операции (AUC 0,892 $\pm 0,03$ ), пороговый уровень, при котором вероятность развития ССО была максимальной, для суточной вариабельности гликемии при поступлении составил 0,61 ммоль/л и накануне операции – 1,74 ммоль/л.

Мы сравнили показатели углеводного обмена и режимы гипогликемической терапии в группах пациентов с вариабельностью гликемии выше и ниже установленных отрезных значений (табл. 3). В группе больных с вариабельностью гликемии выше установленных отрезных значений отмечались более высокие уровни исходного HbA1c и гликемии в течение суток при поступлении и накануне операции. Также в этой группе доля больных, находящихся на ИН при поступлении, и боль-

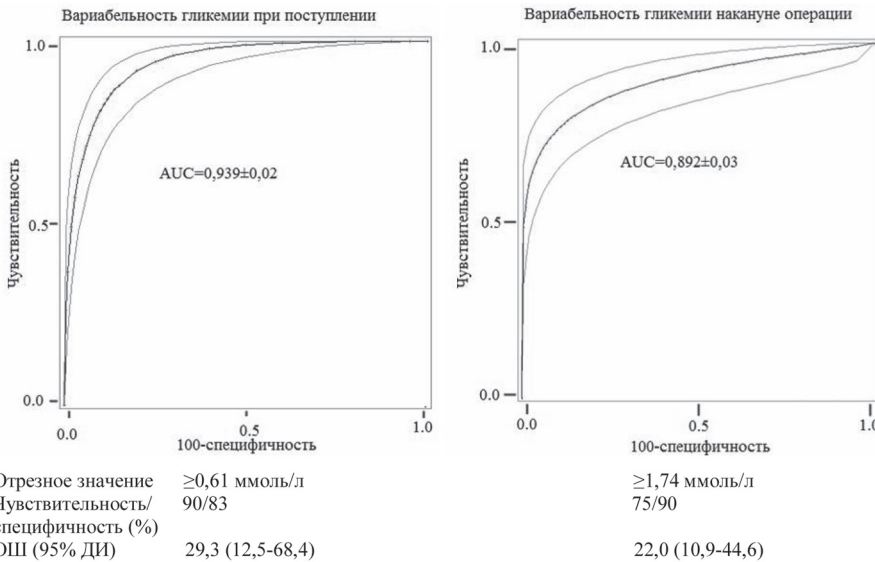


Рис. 1. ROC – кривые, площади под кривой, отрезные значения вариабельности гликемии и соответствующие им отношения шансов (95% доверительный интервал) развития сердечно-сосудистых осложнений, чувствительность и специфичность. AUC – площадь под кривой; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

ных, переведенных с ПССП на ИН накануне операции, была выше.

Взаимосвязи состояния гликемического контроля и периоперационных сердечно-сосудистых исходов активно обсуждаются в последние годы. В настоящем исследовании было проанализировано состояние углеводного обмена в предоперационном периоде с целью оценки влияния суточной вариабельности гликемии на развитие ранних ССО КШ на «работающем сердце» у больных с ИБС и СД 2. По нашим данным, у больных с периоперационными ССО параметры углеводного обмена свидетельствовали в целом о более тяжелом тече-

риска сердечно-сосудистых событий, вероятно, вследствие компенсаторной симпатoadrenalовой активации [12,14]. Исследования по изучению вариабельности гликемии у больных СД 2, которым выполнено КШ, немногочисленны. Согласно недавно полученным данным у больных, перенесших КШ с ИК, высокая вариабельность гликемии ассоциирована с риском послеоперационных осложнений, что согласуется с полученными нами данными в отношении операций КШ без ИК [16]. Однако мы не встретили в литературе данных о пороговых (отрезных) значениях вариабельности гликемии, выше которых риск ССО значимо увеличивается. Для выявления этих значений нами был использован ROC-анализ, позволяющий определить пороговые значения вариабельности гликемии при поступлении и накануне операции, выше которых увеличивается риск развития ССО после КШ на «работающем сердце» у больных СД 2. Результаты показали, что при высоком качестве полученных моделей при уровне вариабельности гликемии при поступлении более 0,61 ммоль/л риск развития ССО возрастает в 29,3 раз, а при уровне вариабельности гликемии накануне операции более 1,74 ммоль/л риск увеличивается в 22,0 раз.

Сравнительный анализ показал, что у больных с повышенной вариабельностью гликемии были выше исходный гликированный гемоглобин, средние уровни глюкозы, чаще применялся ИН до поступления в стационар и чаще осуществлялась смена терапии с ПССП на ИН в предоперационном периоде. Таким образом, одной из причин повышения вариабельности гликемии, а значит – риска ССО, может явиться не только плохой контроль гликемии перед операцией, но и перевод относительно компенсированных больных с ПССП на ИН-терапию в предоперационном периоде.

Показатели углеводного обмена и режимы гипогликемической терапии в зависимости от вариабельности гликемии

Параметр углеводного обмена	Вариабельность гликемии при поступлении <0,61 ммоль/л (n=238)	Вариабельность гликемии при поступлении ≥0,61 ммоль/л (n=100)	p
Исходный HbA1c, %, Me(ИИ)	7,0 (6,7-7,6)	7,8 (6,8-8,8)	<0,001
Средний уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л, Me(ИИ)	7,2 (6,9-7,9)	7,7 (7,1-8,5)	<0,001
ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	4 (0,3) из 1428	(0,2) из 600	0,64
ПССП при поступлении, n (%)	204 (85,7)	66 (66,0)	<0,001
ИН при поступлении, n (%)	34 (14,3)	34 (34,0)	<0,001
	Вариабельность гликемии перед операцией <1,74 ммоль/л n=269	Вариабельность гликемии перед операцией ≥1,74 ммоль/л n=69	p
Средний уровень глюкозы накануне операции, ммоль/л, Me(ИИ)	7,5 (7,1-7,9)	8,0 (7,6-8,3)	<0,001
ГЛ <6,1 ммоль/л, n (%)	136 (8,4) из 1614	81 (19,6) из 414	<0,001
ПССП-ПССП, n (%)	84 (31,2)	0	<0,001
ПССП-ИН, n (%)	117 (43,5)	69 (100)	<0,001
ИН-ИН, n (%)	68 (25,3)	0	<0,001

Примечания: ГЛ – уровень глюкозы плазмы крови, Me – медиана, ИИ – интерквартильный интервал, ПССП-ПССП – больные, с неизменной терапией ПССП, ПССП-ИН – пациенты, со сменой терапии ПССП на ИН, ИН-ИН – пациенты, с неизменной терапией ИН.

нии СД 2, что подтвердило ранее опубликованные сведения [7]. Стандартный подход к оценке эффективности лечения СД 2 предполагает контроль среднего уровня гликемии, но не учитывает ее колебаний. Между тем, накапливаются данные о значении вариабельности гликемии как самостоятельного предиктора осложнений СД [5]. Также известно, что вариабельность гликемии в 2,4 раза повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин и прямо коррелирует с частотой гипогликемий [6,8]. Гипогликемия, в свою очередь, является фактором

Таблица 3

осуществлялась смена терапии с ПССП на ИН в предоперационном периоде. Таким образом, одной из причин повышения вариабельности гликемии, а значит – риска ССО, может явиться не только плохой контроль гликемии перед операцией, но и перевод относительно компенсированных больных с ПССП на ИН-терапию в предоперационном периоде.

Полученные результаты указывают на необходимость обязательного учета суточной вариабельности гликемии при оценке прогноза КШ на «работающем сердце», а также возможность продолжения приема ПССП в предоперационном периоде при стабильном течении диабета.

Таким образом, у больных сахарным диабетом 2-го типа с послеоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями коронарного шунтирования на «работающем сердце» суточная вариабельность при посту-

плении и накануне операции выше, чем у больных без осложнений.

Вариабельность гликемии при поступлении явилась наиболее чувствительным и специфичным предиктором ранних послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений коронарного шунтирования на «работающем сердце» у больных сахарным диабетом 2 типа.

Пороговые уровни вариабельности гликемии, выше которых значительно увеличивается риск ранних послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений, для вариабельности гликемии в первые сутки госпитализации составил 0,61 ммоль/л, для вариабельности гликемии в течение суток перед операцией – 1,74 ммоль/л.

Вариабельность гликемии выше установленных пороговых значений ассоциирована со степенью компенсации углеводного обмена и переводом больных в

предоперационном периоде с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулин короткого действия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 19.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арзикулов Т.С., Жбанов И.В. Реваскуляризация миокарда на работающем сердце // *Анналы хирургии*. – 2006. – №2. – С.14-18.
2. Верещачгин Н.В., Сулина З.А., Пирадов М.А. и др. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: Методические рекомендации. – М., 2000. – 16 с.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 7 выпуск // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. №1S. – С.1-112.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Методические рекомендации. – М., 2002. – 67 с.
5. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // *Сахарный диабет*. – 2014. – №2. – С.76-82.
6. Комиссарова Е.С. Выбор оптимального уровня гликемии у больных хирургического профиля с сахарным диабетом 2 типа, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2014. – 26 с.
7. Мершин К.В., Галютдинов Д.М., Ширяев А.А. и др. Коронарное шунтирование у больных сахарным диабетом: предоперационный статус, особенности операций, риск осложнений в раннем послеоперационном периоде // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2006. – №3. – С.19-22.
8. Моногарова Ю.Ю. Ближайшие и отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа: Автореф.

дисс... канд. мед. наук. – Архангельск, 2008. – 20 с.

9. Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Голубев А.В. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7. №5. – С.2-6.

10. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P.3035–3087.

11. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol. 35. №37. – P.2541-2619.

12. Jacobi J., Bircher N., Krinsley J., et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients // *Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 40. №12. – P.3251-3276.

13. Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D., et al. EuroSCORE II // *Eur J Car-diothorac Surg*. – 2012. – Vol. 41. №4. – P.734-744.

14. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow B.O., et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 32. №1. – P.187-192.

15. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Third universal definition of myocardial infarction // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 33. №20. – P.2551-2567.

16. Subramaniam B., Lerner A., Novack V., et al. Increased Glycemic Variability in Patients with Elevated Preoperative HbA1c Predicts Adverse Outcomes Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery // *Anesth Analg*. – 2014. – Vol. 118. №2. – P.277-287.

## REFERENCES

1. Arzikulov T.S., Zhanov I.V. Myocardial revascularization on the beating-heart // *Annaly khirurgii*. – 2006. – Vol. 2. – P.14-18. (in Russian)
2. Vereshchagin N.V., Suslina Z.A., Piradov M.A., et al. Principles of diagnosis and treatment of patients with stroke: Methodical recommendations. – Moscow, 2000. – 16 p. (in Russian)
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., et al. Standards of specialized diabetes care, 7th edition // *Sakharniy Diabet*. – 2015. – Vol. 18. №1S. – P.1-112. (in Russian)
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maksimova M.A. Federal target program “Diabetes”: Methodical recommendations. – Moscow, 2002. – 67 p. (in Russian)
5. Klimontov V.V., Myakina N.E. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications // *Sakharniy Diabet*. – 2014. – Vol. 2. – P.76-82. (in Russian)
6. Komissarova E.S. Selection of the optimal level of glycemia in surgical patients with type 2 diabetes who are in the ICU and intensive therapy: Thesis PhD (Medicine). – St. Petersburg, 2014. – 26 p. (in Russian)
7. Mershin K.V., Galyautdinov D.M., Shiryaev A.A., et al. Coronary artery bypass surgery in patients with diabetes mellitus: preoperative status, particularly operations, the risk of complications in the early postoperative period // *Grudnaya I Serdechno-sosudistaya khirurgia*. – 2006. – Vol. 3. – P.19-22. (in

Russian)

8. Monogarova J.J. Outcome and remote results of coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes: Thesis PhD (Medicine). – Arkhangelsk, 2008. – P.1-20. (in Russian)

9. Tereshenko S.N., Jaiani N.A., Golubev A.V. Coronary artery disease and diabetes // *Consilium medicum*. – 2005. – Vol. 7. №5. – P.2-6. (in Russian)

10. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P.3035–3087.

11. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol. 35. №37. – P.2541-2619.

12. Jacobi J., Bircher N., Krinsley J., et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients // *Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 40. №12. – P.3251-3276.

13. Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D., et al. EuroSCORE II // *Eur J Car-diothorac Surg*. – 2012. – Vol. 41. №4. – P.734-744.

14. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow B.O., et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 32. №1. – P.187-192.



15. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Third universal definition of myocardial infarction // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. №20. – P.2551-2567.  
16. Subramaniam B., Lerner A., Novack V., et al. Increased

- Glycemic Variability in Patients with Elevated Preoperative HbA1c Predicts Adverse Outcomes Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery // Anesth Analg. – 2014. – Vol. 118. №2. – P.277-287.

#### Информация об авторах:

Бородашкина Светлана Юрьевна – врач-кардиолог, заведующая областным кардиологическим диспансером, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, тел. (3952) 452099, e-mail: chernigas@mail.ru; Протасов Константин Викторович – д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии; Подкаменный Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии.

#### Information About the Authors:

Borodashkina Svetlana Y. – cardiologist, Head of the Cardiology Clinic, 664049, Russia, Irkutsk, microdistrict Yubileyniy, 100, phone (3952) 452099, e-mail: chernigas@mail.ru; Protasov Konstantin V. – MD, PhD, DSc, professor, department of therapy and cardiology; Podkamennyi Vladimir A. – MD, PhD, DSc, professor, department of cardiovascular surgery and clinical angiology.

© АНКУДИНОВ А.С., КАЛЯГИН А.Н., КОЛБАСЕЕВА О.В. – 2015  
УДК: 616.12-008.33+616.72-002

### ГАЛЕКТИН-3 И ПРЕДСЕРДНЫЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Андрей Сергеевич Анкудинов, Алексей Николаевич Калягин, Ольга Владимировна Колбасеева (Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин, НИИ биомедицинских технологий, директор – акад. РАН, д.м.н., проф. В.И. Злобин)

**Резюме.** С целью изучения диагностической и прогностической роли галектина-3 (gal-3) и предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и остеоартрозом (ОА) коленных суставов, обследовано 63 больных с ХСН и ОА (группа 1), а так же 49 больных – с ХСН без ОА (группа 2). Диагноз подтвержден с помощью эхокардиографии и рентгенологически. Исследован уровень gal-3, NT-proBNP и С-реактивного белка (СРБ) и проанализирована их взаимосвязь между собой. При сравнительном анализе уровня gal-3 получена статистически значимая разница: средние значения  $8,63 \pm 2,1$  в группе 1 и  $6,0 \pm 0,93$  нг/мл в группе 2 соответственно ( $p=0,012$ ). При исследовании уровней NT-proBNP значимой разницы выявлено не было:  $60,0 \pm 8,65$  и  $39,5 \pm 5,61$  пг/мл ( $p=0,15$ ). При изучении взаимосвязи уровня СРБ и gal-3 в группе ХСН и ОА получена значимая обратная связь ( $r=-0,30$ ,  $p=0,03$ ). Корреляции между уровнями gal-3 и NT-proBNP в исследуемых группах выявлено не было ( $p=0,16$  для группы 1,  $p=0,23$  для группы 2). Таким образом, повышенный уровень gal-3 указывает на худший прогноз и повышенный риск сердечно-сосудистых катастроф для больных в исследуемой группе, по сравнению с контролем.

**Ключевые слова:** галектин-3, натрийуретические пептиды, хроническая сердечная недостаточность, остеоартроз, прогноз.

### THE GALECTIN-3 AND ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE. DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC OPPORTUNITIES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin, O.V. Kolbaseeva  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** To study the diagnostic and prognostic role of galectin-3 (gal-3), and atrial natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic heart failure (CHF) and osteoarthritis (OA) of the knee, there were examined 63 patients with CHF and OA (group 1), as well as 49 patients with CHF without OA (group 2). The diagnosis has been confirmed by echocardiography and radiographically. The level of gal-3, NT-proBNP and C-reactive protein (CRP) were analyzed and their relationship was also analyzed. A comparative analysis of the level of gal-3 showed a statistically significant difference: the average values of  $8,63 \pm 2,1$  in group 1 and  $6,0 \pm 0,93$  ng/mL in group 2, respectively ( $p=0,012$ ). In the study of levels of NT-proBNP significant differences have been identified:  $60,0 \pm 8,65$  and  $39,5 \pm 5,61$  pg/ml ( $p=0,15$ ). In the study of the relationship of CRP and gal-3 in heart failure group and OA significant feedback:  $r = -0,30$ ,  $p = 0,03$  was obtained. Correlations between levels gal-3 and NT-proBNP in the studied groups were detected ( $p=0,16$  for group 1 and  $p=0,23$  for group 2). Thus, elevated levels of 3-gal indicate worse prognosis and higher risk of cardiovascular events for patients in the study group as compared with the control.

**Key words:** galectin-3, natriuretic peptides, chronic heart failure, osteoarthritis, prognosis.

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, носящим социально-экономический характер, приводящим к длительной утрате трудоспособности, ухудшению качества жизни и негативно влияющим на экономику здравоохранения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) играет ведущую роль [13]. По данным ЭПОХА-О-ХСН, которое представляло одно-моментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ, стало известно, что распространенность ХСН I-IV ФК в Российской Федерации достигает 7% случаев, что составляет 7,9 млн человек, а клинически выраженная

ХСН II-IV ФК была обнаружена у 4,5% населения (5,1 млн человек) [5].

Одним из активно развивающихся трендов в изучении мер лечения и улучшения качества жизни больных с ХСН является изучение патологических процессов, связанных с коморбидными патологиями.

Сложившаяся ситуация все больше привлекает внимание специалистов к поиску независимых предикторов ранней диагностики, прогрессии, оценки терапии и прогноза для больных с ХСН. В настоящий момент в стандарт обследования входит лишь один

маркер – гормон, в большей степени удовлетворяющим данным критериям – мозговой натрийуретический пептид (BNP), а так же его N-концевой фрагмент предшественник (NT-pro BNP). По данным рекомендаций при уровне BNP > 400 пг/мл и NT-pro BNP > 2000 пг/мл диагноз ХСН можно считать вероятным. Так же биомаркер используется для определения ранней диагностики ХСН [4,5].

Однако до сих пор не определены диагностические значения уровней этих гормонов, т.е. те уровни, на которые можно опираться для точной постановки диагноза. Это связано с большим межиндивидуальным разбросом значений, связанными с такими параметрами как пол, масса тела, наличием почечной недостаточности, фибрилляции и трепетаний предсердий. Следовательно, поиск новых маркеров, обладающих большей независимостью от индивидуальных параметров больного, все так же актуален [2]. Анализируя данные современных исследований о применении данного медиатора при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, можно утверждать, что gal-3 является маркером фиброза и ремоделирования миокарда. В последние годы опубликованы работы, в которых описаны свойства gal-3 в качестве использования как маркера стратификации риска. Так в исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) приняло участие 1492 больных, у 411 из которых в течение 33 месяцев наблюдения были зафиксированы случаи не фатального инсульта, ИМ или смерть от сердечно-сосудистых причин. У больных, имевших уровень gal-3 ниже или равным среднему, наблюдалось снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 30,4% [1]. Так же привлекающие внимание данные были получены в исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), где оценивалась эффективность терапии валсартаном у больных с низким и высоким уровнем gal-3. В результате у больных с высоким исходным уровнем данного лектина терапия валсартаном была неэффективна. На сегодняшний день активно изучается роль использования gal-3 в качестве маркера эффективности терапии [9]. В исследовании CARE-HF (CArdiac RESynchronization in Heart Failure) изучалась подверженность уровня gal-3 плазмы у 260 больных сердечной ресинхронизирующей терапии. Больные имели ХСН NYHA III–IV ФК, период наблюдения составил 18 месяцев. Значимых изменений уровня gal-3 в ответ на положительный эффект от сердечной ресинхронизирующей терапии не наблюдалось [8]. Изменения уровня маркера в ответ на медикаментозную терапию так же не были получены в исследовании DEAL-HF (DEventer-ALkmaar Heart Failure) [7]. Одно из ключевых положений, связанных с диагностической ценностью gal-3, заключается в его прогностических возможностях. Данные, полученные в исследовании CARE-HF у больных, имеющих ХСН III–IV ФК по NYHA с признаками систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и диссинхронией миокарда, показали, что уровень свыше 30 нг/мл напрямую коррелирует с повышенной частотой смертности и числом госпитализаций по причине ХСН [7].

К сожалению, очень частыми сопутствующими заболеваниями в данной ситуации являются сахарный диабет и заболевания суставов [6], в частности, остеоартроз коленных и тазобедренных суставов [3,11]. В популяционном исследовании, направленном на связь конечной стадии ОА бедра и сопутствующей патологии, было показано, что увеличение числа болезней у больных с данным заболеванием ассоциируется с ограничением активности. Аналогично в покоем популяционном исследовании установлена связь между числом болезней, болью или качеством жизни у больных с ОА кистей, колена и бедра. Роль ОА в развитии сердечно-сосудистых патологий и влияния на продолжительность жизни известна уже достаточно давно. Но до сегодняшнего дня остаются актуальными вопросы о влиянии терапии ОА на течение ХСН [10,12]. С учетом

сложных патогенетических механизмов и клинических проявлений ХСН в сочетании с коморбидной патологией важен поиск независимых маркеров для оценки состояния функций и систем, с целью внесения коррективов в терапию. Следовательно, использование gal-3 может представлять собой новую веху диагностики в этом многозадачной и спорной проблеме.

Целью настоящего исследования явилось изучение диагностических и прогностических возможностей gal-3 и NT-proBNP на фоне рутинных методов диагностики у больных, страдающих ХСН с сохранной систолической функцией в результате ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), а так же остеоартрозом коленных суставов (ОА).

## Материалы и методы

В исследовании приняло участие 112 женщин. Все были разделены на две группы. В первую группу вошли 63 больных, страдающих ХСН I–II ФК по NYHA и ОА коленных суставов, находящихся на лечении в ревматологическом отделении ИГКБ №1. Диагноз подтвержден с помощью эхокардиографии, теста 6-минутной ходьбы. ОА коленных суставов – рентгенологически. Средний возраст испытуемых в группе 65,83±5,6 лет. Вторая группа состояла из 49 больных кардиологического отделения с ХСН I–II ФК по NYHA. Диагноз ОА исключен рентгенологически. Средний возраст 63,04±6,4 лет. Больные в обеих группах имели избыточную массу тела: индекс массы тела (ИМТ) составил 29,06±5,09 и 26,97±4,26 кг/м<sup>2</sup>.

Все больные получали медикаментозную терапию согласно стандартам лечения ХСН и ОА. Проведена сравнительная оценка уровня С-реактивного белка (СРБ), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Внутригрупповым отбором было исследовано 48 больных из 1 группы и 33 из группы 2 для изучения наличия различия в уровне gal-3, NT-proBNP.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ИГКБ №1, проводилось при строгом соблюдении международных и российских этических документов в области биомедицинской этики. Все участники исследования обязательно подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в нём.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов программ Ms Excel 2007, Statistica 8.0 для Windows. Для определения симметричности распределения признаков были использованы критерии распределения среднего квадратичного отклонения (S) по отношению к медиане (Me), где  $s < M/2$  и Шапиро-Уилка. Данные, имеющие нормальное распределение, были представлены в виде среднего (M) и стандартной ошибки (SE). Значения, неудовлетворяющие данному критерию, обрабатывались с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для исследования степени корреляции использован метод Спирмена со следующей ранжировкой:  $r \leq 0,25$  – слабая корреляция,  $0,25 \leq r \leq 0,75$  – умеренная корреляция,  $r \geq 0,75$  – сильная корреляция. Для оценки статистической значимости различий использовался дисперсионный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ ФВ ЛЖ (рис. 1) не показал статистически значимых различий. 60,35±5,65 и 60,16±5,23% соответственно ( $F=0,051$ ,  $p=0,822$ ).

Для оценки иммунно-воспалительного статуса определялось количественное исследование СРБ с помощью ИФА. Значения были обработаны тестом Колмогорова-Смирнова. В первой группе наблюдался значительно повышенный уровень в сравнении с группой без ОА и составил 8,44±3,27 мг/л по сравнению с группой без ОА 2,13±1,18 мг/л, при уровне референтных значе-

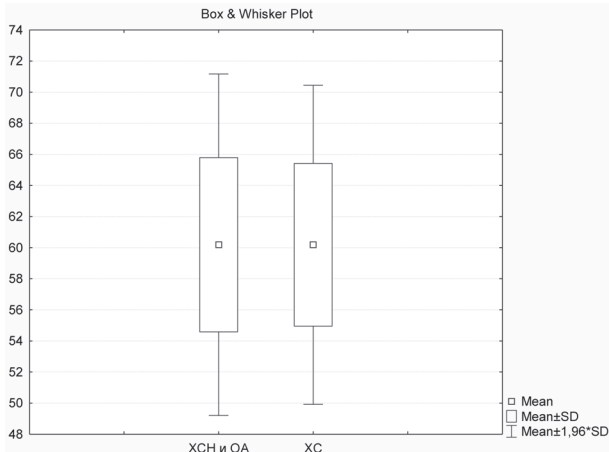


Рис. 1. Сравнение ФВ ЛЖ в группах, %.

ний 0,1-10 мг/л, что указывает на наличие выраженного воспалительного процесса в группе 1, со статистически значимой разницей ( $p=0,0005$ ).

Не смотря на то, что статистически значимые различия в уровне ФВ ЛЖ отсутствовали, были получены ценные результаты при оценке фиброза миокарда с помощью gal-3. Среднее значение для группы XCH и OA составило  $50,57 \pm 12,42$  нг/мл против  $38,18 \pm 7,23$  нг/мл в группе без OA ( $p=0,16$ ) (рис. 2).

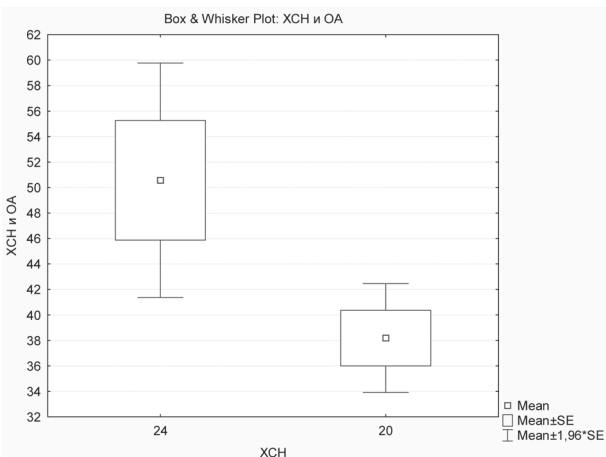


Рис. 2. Исследование уровня Gal-3 в группах, нг/мл.

Дальнейшим этапом следовало изучение влияния воспалительного процесса на ремоделирование камер сердца при наличии OA с помощью исследования значений NT-proBNP. Диапазон значений при межгрупповом сравнении был достаточно широк и составил 10-782 пг/мл для группы 1 и 9-742 пг/мл – для группы 2 соответственно. Учитывая несимметричное распределение данных ( $W=0,76$ ,  $p=0,00001$ ), при анализе значений использовался критерий Вальда-Вольфовица. В результате значимых межгрупповых различий получено не было:  $486,66 \pm 63,71$  и  $230,40 \pm 26,86$  пг/мл ( $p=0,61$ ) (рис. 3).

На заключительном этапе была оценена возможность наличия корреляции между gal-3 и NT-proBNP. Корреляции между gal-3 и NT-proBNP выявлено не было: в группы XCH и OA  $r=0,26$  ( $p=0,16$ ) и для группы XCH  $r=0,22$  ( $p=0,23$ ).

При изучении взаимосвязи уровня СРБ и gal-3 в группе XCH и OA получена значимая обратная связь:  $r=-0,30$  ( $p=0,03$ ). В группе XCH такой взаимосвязи выявлено не было:  $r=0,03$  ( $p=0,86$ ). Причины этой связи могут быть объяснены свойствами галектина, так как помимо выраженности фиброза он так же является медиатором регулирования процессов воспаления, его повышенный уровень может указывать на подавление последнего. В группе XCH такой взаимосвязи не было выявлено, что

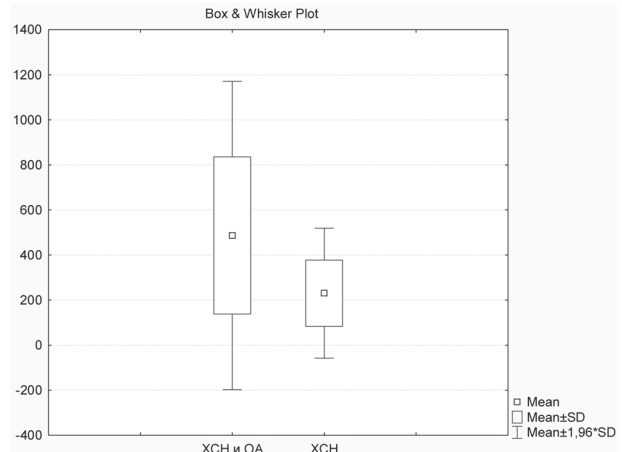


Рис. 3. Исследование уровня NT-proBNP в группах, пг/мл.

вероятно, говорит скорее о несколько другом характере иммунновоспалительного статуса у данной когорты.

Получив вышеуказанные данные, можно с достаточной достоверностью утверждать, что рутинные методы диагностики, такие как СРБ, ФВ ЛЖ не могут гарантировать диагностической ценности для больных с XCH, ассоциированной с остеоартрозом. Учитывая, что уровень gal-3 значимо повышен у больных, страдающих XCH с сохранной систолической функцией ЛЖ и ассоциированной с OA, следует, что gal-3 указывает на худший прогноз и повышенный риск сердечно-сосудистых катастроф для больных в исследуемой группе, по сравнению с контролем.

Однако принимая во внимание отсутствие значимой разницы в уровне NT-pro BNP, правомочно выдвинуть гипотезу, о том, что данный маркер полезен в диагностике XCH в качестве указателя наличия патологии. Однако как показало исследование, на раннем этапе заболевания, особенно у больных, имеющих OA, вероятно NT-proBNP не имеет диагностической ценности. Следовательно, gal-3 в данной ситуации, обладает отчетливым диагностическим и прогностическим потенциалом при отсутствии выраженной клинической картины.

Несомненно, ввиду широкой вариабельности уровня NT-proBNP и отсутствия жестких референтных значений, данное направление имеет все предпосылки для проведения дальнейших исследований на более масштабных выборках в совокупности как с gal-3, а так же, возможно, и другими перспективными маркерами прогноза.

Так же в данном исследовании проявлены дополнительные свойства gal-3 как маркера отвечающего не только за выраженность фиброза, но и регулятора воспалительного процесса.

Однако опираясь на полученные данные, необходимо указывать на методы профилактики дальнейших сердечно-сосудистых осложнений. Из таких направлений, которые могут помочь в предотвращении данной ситуации, следует выделить – более жесткий контроль артериального давления, тщательное титрование дозы до оптимально переносимых, снижение веса с целью повышения толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни.

К сожалению, на настоящий момент пока недостаточно данных, говорящих о полной картине возможностей данных маркеров, о стандартизованных значениях, на которые можно было бы прочно опираться для стратификации риска и оценки прогноза. Предполагается, что новые исследования в области биомаркеров позволят найти новые пути к решению проблемы ранней диагностики и профилактики XCH, а так же отягощенной коморбидными патологическими состояниями.



**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 16.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Азизова А.Г. Галектин-3 – новый биохимический маркер сердечной недостаточности // Журнал сердечной недостаточности. – 2011. – Т. 12. №2. – С.108-114.
2. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 336 с.
3. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Состояние эндотелиальной функции у больных первичным остеоартрозом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 99. №8. – С.106-109.
4. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Определение и эпидемиология (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т. 61. №3. – С.93-97.
5. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН // Журнал сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7. №4. – С.164-171.
6. Храмцова Н.А. Кардиоваскулярные заболевания при патологии суставов и остеопорозе в Прибайкалье: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2010. – 45 с.
7. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M., et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT // Eur J Heart Fail. – 2013. – Vol. 15. №5. – P.511-518.
8. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin – receptor blocker valsartan in chronic heart failure. // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345. №23. – P.1667-1675.
9. Gullestad L., Ueland T., Kjekshus J., et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. №18. – P.2290-2296.
10. Lok D.J., Lok S.I., Bruggink-Andre de la Porte P.W., et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure // Clin Res Cardiol. – 2013. – Vol. 102. №2. – P.103-110.
11. Lopez-Andres N., Rossignol P., Iraqi W., et al. Association of galectin3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial // Eur J Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. №1. – P.74-81.
12. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure // Eur J Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. №8. – P.826-832.
13. World Health Organization. Global Status Report on Non-communicable Diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.

## REFERENCES

1. Ageev F.T., Azizov A.G. Galectin-3 – a new biochemical marker of heart failure // Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. – 2011. – Vol. 12. №2. – P.108-114. (in Russian)
2. Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., et al. Chronic heart failure. – Moscow: GEOTAR Media, 2010. – 336 p. (in Russian)
3. Alexenko E.Yu., Govorin A.V. Endothelial function in patients with osteoarthritis // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – Vol. 99. №8. – P.106-109. (in Russian)
4. Kalyagin A.N. Chronic heart failure: modern understanding of the problem. Definition and epidemiology (the message 1) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2006. – Vol. 61. №3. – P.93-97. (in Russian)
5. Mareev V.Y., Danielyan M.O., Belenkov Y.N. Comparative characteristics of patients with CHF, depending on the size of the ejection fraction as a result of the Russian multicenter study AGE-O-CHF // Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. – 2006. – Vol. 7. №4. – P.164-171. (in Russian)
6. Hramtsova N.A. Cardiovascular diseases in the pathology of joints and osteoporosis in the Baikal region: Thesis DSc (Medicine). – Irkutsk, 2010. – 45 p. (in Russian)
7. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M., et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT // Eur J Heart Fail. – 2013. – Vol. 15. №5. – P.511-518.
8. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin – receptor blocker valsartan in chronic heart failure. // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345. №23. – P.1667-1675.
9. Gullestad L., Ueland T., Kjekshus J., et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. №18. – P.2290-2296.
10. Lok D.J., Lok S.I., Bruggink-Andre de la Porte P.W., et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure // Clin Res Cardiol. – 2013. – Vol. 102. №2. – P.103-110.
11. Lopez-Andres N., Rossignol P., Iraqi W., et al. Association of galectin3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial // Eur J Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. №1. – P.74-81.
12. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure // Eur J Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. №8. – P.826-832.
13. World Health Organization. Global Status Report on Non-communicable Diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.

## Информация об авторах:

Анкудинов Андрей Сергеевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: andruhin-box@yandex.ru; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н.; Колбасеева Ольга Владимировна – старший научный сотрудник, к.б.н.

## Information About the Authors:

Ankudinov A.S. – Assistant Professor of Internal Medicine propaedeutics, 664003, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: andruhin-box@yandex.ru; Kalyagin Alexey N. – head Department of Internal Medicine propaedeutics, Professor, MD, PhD, DSc; Kolbaseeva Olga – senior researcher, PhD

**ПЛАНИМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ – КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ ХРОНИЧЕСКИХ РАН ПРЕПАРАТАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА**

Леонид Константинович Куликов, Алексей Анатольевич Смирнов,  
Юрий Анатольевич Привалов, Владимир Филиппович Соботович  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,  
ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра хирургии, зав. – д.м.н., доц. Ю.А. Привалов)

**Резюме.** В эксперименте использовались 180 белых крыс массой 200 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии и на обычном рационе. Все животные были разделены на пять групп, в каждой по шесть крыс. Животным 1-й группы (контрольная) не проводили лечение, рана заживала спонтанно. У животных 2-й группы проводили лечение препаратом – Абисил-1 (20% раствор пихтового масла в рафинированном растительном), в 3-й группе – препаратом Куриозин (ассоциат гиалуроновой кислоты и цинка), в 4-й группе – препаратом Антиран (комплексное соединение, включающее 10-15% изоборнилацетата – природного стереоизомера борни-лацетата, входящего в состав пихтового масла, 28-30% поверхностно-активного вещества – блоксополимера, 3-4% бензилового спирта, остальной объём дистиллированная вода. В 5-й группе препарат Антиран в сочетании с ультразвуковой кавитацией. Проведён сравнительный анализ планиметрических показателей заживления хронической раны при её лечении препаратами, содержащими биологически активные вещества: Абисил-1, Куриозин, Антиран, а также Антиран в сочетании с ультразвуковой кавитацией (УЗК), на последовательных этапах лечения. Установлено, что препарат Антиран в сочетании с УЗК, активизирует эпителизацию и восстановление производных эпидермиса через 14 суток, сокращает поверхность ран на 96,1%, что существенно сокращает сроки заживления хронических инфицированных ран.

**Ключевые слова:** планиметрия, хронические раны, воспаление, заживление ран.

**PLANIMETRIC INDEXES – MEASURE EFFECTIVE TREATMENT OF INFECTION CHRONIC WOUNDS WITH BIOLOGIC ACTIVE DRUGS**

L.K. Kulikov, A.A. Smirnov, U.A. Privalov, V.F. Sobotovich  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** There were 180 white rats with weight 200 g in our study. Animals were in standard place and were received usual meals. All rats were distributed to five groups with six rats in every group. In 1 group, rats were without treatment, wound healed naturally. In 2 group, rats were treated with drug Abisil (20% solution of fir oil), 3 group – drug Kuriozin (associate hyaluronic acid with zinc), 4 group – drug Antirun (complex matter, including 10-15% isobornilacetat, 28-30% surface-active agent (bloxpolimer), 3-4% benzyl alcohol, other – distilled water). In 5 group, rats were treated with drug Antirun and ultrasonic cavitation. Chronic wound size was assessed during treatment of different healed stage by planimetry. To establish, drug Antirun with ultrasonic cavitation activated epithelization at 14 day from start treatment and reduced wound area upon 96%.

**Key words:** chronic wound, planimetry, inflammation, healed wound.

Сроки заживления хронической раны, в конечном счёте, определяются скоростью течения отдельных фаз воспалительного процесса, имеющих свои характерные морфологические характеристики. Выполнение раневого дефекта грануляционной тканью, эпителизация, контракция и рубцевание раны являются наиболее демонстративными показателями скорости её заживления и находят своё выражение в постепенном уменьшении, а в конечном итоге ликвидации раневого дефекта [6,7,8].

Цель работы заключалась в сравнительной оценке сроков заживления хронической инфицированной раны при её лечении препаратами, содержащими содержащих биологически активные вещества.

**Материалы и методы**

В эксперименте использовались 180 белых крыс массой 200 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии, на обычном рационе. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами ведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждённых Минздравом СССР (приложение к приказу № 775 от 12.08.1977 г.). Моделирование раны и перевод её в хронический воспалительный процесс выполняли в соответствии с методическими рекомендациями Фармкомитета СССР (№4 от 12.09.1989 г.).

Животные были разделены на пять групп, в каждой по шесть животных. Животным 1-й группы (контрольная) не проводили лечение, рана заживала спонтанно. У животных 2-й группы проводили лечение препаратом – Абисил-1 (20% раствор пихтового масла в рафи-

нированном растительном), в 3-й группе – препаратом Куриозин (ассоциат гиалуроновой кислоты и цинка), в 4-й группе – препаратом Антиран (комплексное соединение, включающее 10-15% изоборнилацетата – природного стереоизомера борни-лацетата, входящего в состав пихтового масла, 28-30% поверхностно-активного вещества – блоксополимера, 3-4% бензилового спирта, остальной объём дистиллированная вода [4]. В 5-й группе препарат Антиран в сочетании с ультразвуковой кавитацией [1].

Материал для исследования забирали на 4, 8, 14, 21 и 28 сутки после начала лечения. Животных выводили и эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Изготавливали парафиновые срезы (7-9 мкм), окрашивали гемаоксилин-эозином и по Ван Гизону, на срезах подсчитывали плотность лейкоцитарного инфильтрата и его клеточный состав. Планиметрические расчёты выполняли по методу О.А. Навакагиняна (1950), применяемого для определения площади и скорости уменьшения плоскостных ран [6].

При статистической обработке данных для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения. Для этого использованы тесты Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Вилка и Лиллиефорса. При количестве наблюдений в выборке менее 20, или в случае ненормального распределения, данные представляли в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25-й и 75-й процентиля) – Ме (25;75). При нормальном распределении в выборке данные представлены в средних величинах со средней квадратической ошибкой (M(s)). Определение значимости различий полученных дан-

ных (p) в сравниваемых выборках при ненормальном распределении проводили по критерию Крускала-Уолиса (k-w), для связанных выборок – по критерию Вилкоксона (W). Корреляционный анализ данных в выборках проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6,0 for Windows [2].

**Результаты и обсуждение**

Полученные данные, отражающие динамику заживления раны в различных условиях эксперимента, приведены в таблице 1. По каждой серии эксперимента приведены два показателя: медиана площади раневой поверхности и сокращение площади раны (в %) от ее исходного размера. Поскольку вариационные ряды имели ненормальное распределение, сравнение проводилось по медиане, а не по средней арифметической величине показателя. В качестве статистического критерия оценки значимости различий между группами животных был выбран критерий ранговой дисперсии Крускала-Уолисса. Эти же данные представлены на рисунках 1 и 2.

Динамика сокращения раневой поверхности инфицированной раны в разных условиях эксперимента

	Спонтанное		Абисил		Куриозин		Антиран		Антиран + УЗК	
	S, мм <sup>2</sup>	Yt, %	S, мм <sup>2</sup>	Yt, %	S, мм <sup>2</sup>	Yt, %	S, мм <sup>2</sup>	Yt, %	S, мм <sup>2</sup>	Yt, %
До леч.	866,5	0	866,2	0	867,5	0	884,5	0	910,0	0
4 сут.	852,0	1,4	685,5	20,0	783,0	8,5	828,0	4,6	895,5	1,3
8 сут.	753,0	14,4	627,0	31,1	633,0	24,8	544,5	39,6	471,0	50,6
14 сут.	769,5	9,9	417,0	48,7	438,0	49,1	439,5	48,9	282,0	70,4
21 сут.	729,0	16,4	238,5	72,8	324,0	60,1	243,0	72,7	85,5	90,5
28 сут.	727,5	19,7	235,5	73,0	180,0	78,9	139,5	85,9	37,5	96,1

Из таблицы 1 следует, что все используемые в эксперименте препараты значительно ускоряли заживление раны. Данные морфологического исследования дают основание выделить два общих для всех препаратов эффекта – уменьшение количества и размеров микроабсцессов и стимуляция пролиферативной активности эпидермиса.

Вместе с тем, полученные результаты отчетливо иллюстрируют отличия в динамике заживления раны в разных сериях эксперимента, которые проявляют определенную закономерность. В частности, при использовании для лечения раны препарата Абисил-1 в первые 4-5 суток заживление раны проходило быстрее, а в последующие сроки – медленнее, чем при использовании препаратов Куриозин и Антиран, особенно, в сочетании Антирана с УЗК. Опираясь на данные гистологического исследования, можно предположить, что эти отличия обусловлены различными механизмами действия испытываемых препаратов. Выявление этих механизмов требует поэтапного анализа полученных данных. В соответствии с критерием ранговой дисперсии Крускала-Уолисса наибольшей ранговой сумме соответствовало быстрое уменьшение площади раны от исходных размеров и, соответственно, наоборот.

На первом этапе – с 1-х по 4-е сутки от начала лечения самое быстрое уменьшение площади раны по сравнению с её исходным размером (наибольшая ранговая сумма) наблюдались в группе животных, полу-

чавших Абисил, а наименьшую ранговую сумму (самое медленное уменьшение раны по сравнению с исходным размером) выявили в группе животных, получавших Антиран в сочетании с обработкой УЗК ( $p < 0,01$ ). При этом в группе животных, получавших Абисил, показатель имел наибольший вариационный размах, а в группе крыс, получавших Антиран в сочетании с обработкой УЗК – наименьший размах.

Гистологическая картина у групп животных, получавших Абисил и Антиран, не отличалась по плотности лейкоцитарной инфильтрации, клетки которой участвуют в очищении раны от инфекта и тканевого детрита, тем не менее, при использовании Абисила размеры раны сократились значительно больше. В связи с этим, возникло предположение о более высокой бактерицидности препарата Абисил [5], которая обеспечивала более быстрое очищение поверхности раны от микроорганизмов и, соответственно, возможность нарастания эпидермиса на очищенную поверхность раны.

Применение Антирана обеспечивало на этом этапе скорость закрытия раны, сопоставимую со скоростью при её лечении Куриозином, однако, гистологическая картина имела существенные отличия. В частности, у животных, получавших Антиран, отмечена самая высокая сохранность эпидермиса по краям раны, что, по видимому, и создавало условия для его активной пролиферации и, соответственно, сокращения площади раны, несмотря на большое количество гнойно-некротических масс. У животных, получавших Куриозин, отличался клеточный состав лейкоцитарного инфильтрата, в нем содержалось в три раза больше лимфоцитов и макрофагов, чем при лечении ран Антираном и Абисилом. Этот факт дает основание предполагать, что в основе ранозаживляющей активности Куриозина лежит его свойство стимулировать функции иммунокомпетентных клеток, способных не только подавлять микроорганизмы, но и активировать репаративные процессы.

Самая низкая скорость сокращения раневой поверхности на этом этапе отмечена у животных, получавших Антиран в сочетании с УЗК. Вместе с тем, именно у этих животных, на 4-е сутки раны оказались полностью очищены от гнойно-некротических масс, в том числе от

Таблица 1

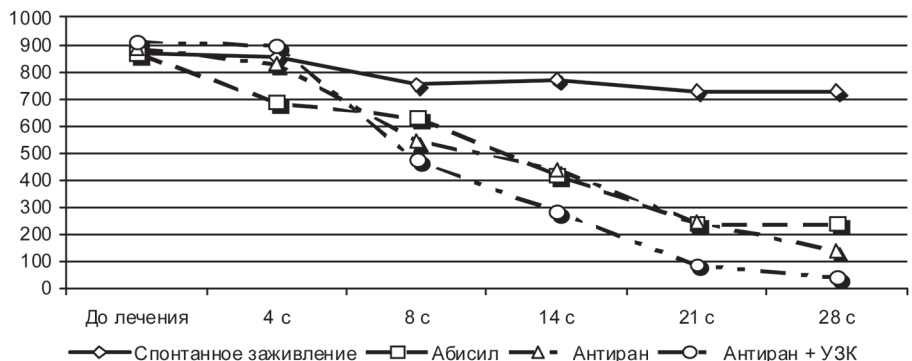


Рис. 1. Динамика уменьшения площади раневой поверхности инфицированных ран при различных способах лечения.

глубоких и поверхностных микроабсцессов, а состав лейкоцитарного инфильтрата соответствовал макрофагической фазе воспалительного процесса, которая свидетельствует о репаративном этапе воспалительного процесса. Из этого следует, что лейкоцитарная фаза воспаления у этих животных к 4-м суткам уже завершилась. Такое ускорение острого периода воспаления, вероятно, связано с обработкой раны УЗК, которая способствует механическому удалению гнойно-некротических масс по всей ее глубине. В свою очередь, логично предположить, что активное механическое очищение раны является препятствием для репаративных процессов, в том



числе и для формирования эпидермиса на раневой поверхности.

На 8-е сутки от начала лечения и в последующие сроки наблюдения наибольшая ранговая сумма (самое быстрое уменьшение раны по сравнению с исходным размером) наблюдались в группе животных, получавших Антиран в сочетании с УЗК ( $p < 0,01$ ). Второе место по скорости и полноте заживления раны занимает Антиран (без УЗК), третье место – Куриозин и Абисил.

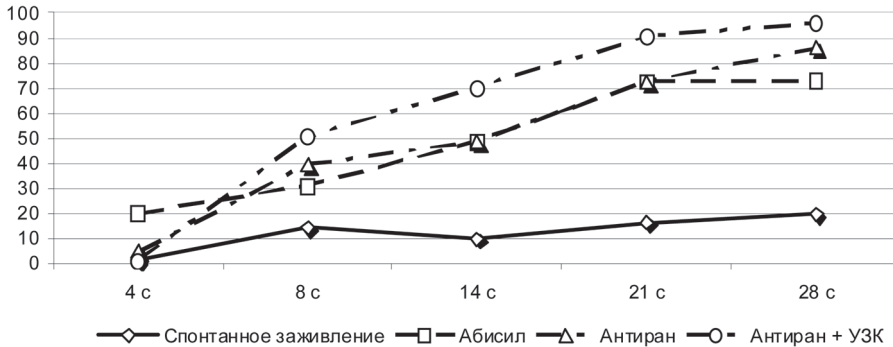


Рис. 2. Динамика относительного уменьшения площади раневой поверхности инфицированных ран (в % от исходного размера) при различных способах их лечения.

Отличительным признаком раневого процесса при использовании Абисила является самое продолжительное сохранение нейтрофильной инфильтрации в очаге воспаления. Исходя из предположения о том, что в основе ранозаживляющего эффекта этого препарата лежит его бактерицидность, становятся понятны причины замедления заживления раны в репаративный период воспалительного процесса. Поскольку Абисил является препаратом для наружного применения, его бактерицидное действие распространяется преимущественно на бактерии, вынесенные на поверхность раны. Однако в глубине раны, до 10-12-ти суток сохранялись микроабсцессы и воспалительный отек, что и обусловило более медленное развитие раневого репаративного процесса. Необходимо отметить, что к 14-м суткам при использовании Абисила площадь раны по медиане была такой же, как при использовании Куриозина и Антирана, однако вариационный размах был значительно больше (в 2-5 раз).

Ранозаживляющее действие Куриозина проявилось более однозначно. Однако, в связи с относительно небольшим вариационным размахом значения площади раневой поверхности, в группе животных, получавших Куриозин, на 14-е сутки лечения была наименьшая ранговая сумма ( $p < 0,01$ ), несмотря на практически одинаковое значение медианы в группах сравнения (Абисил, Куриозин и Антиран). На 21-е сутки лечения Куриозином оказалась самой меньшей не только ранговая сумма, но и медиана значения площади раневой поверхности. Тем не менее, это не означает, что ранозаживляющее действие Куриозина самое слабое, так как очищение глубоких участков раны от микроабсцессов под действием этого препарата происходило раньше (на 8 сутки), чем при использовании Абисила (на 10-12 сутки). Кроме того, под действием Куриозина была более полноценной (сохранной) структура эпидермоцитов в участках новообразования эпидермиса (участки нарастания эпидермиса на раневую поверхность и новооб-

разованные волосяные фолликулы). Как упоминалось выше, отличительной чертой раневого процесса при использовании Куриозина являлось значительно более высокое содержание в лейкоцитарном инфильtrate лимфоцитов и макрофагов. Было высказано предположение, что в основе ранозаживляющего действия этого препарата лежит его иммуномодулирующая активность. Это предположение, основанное на полученных результатах, объясняет более раннее начало репаративных процессов в очаге воспаления при данных условиях эксперимента.

При лечении Антираном на 8-е сутки сокращение площади раневой поверхности было более значительным, чем при лечении раны Абисилом и Куриозином, что, вероятно, связано с более активным очищением от гнойно-некротических масс не только раневой поверхности, но и глубоких участков раны, в которых уже в этот срок наблюдения микроабсцессы нами не обнаружены. Этот факт можно объяснить существенной активацией функциональных спо-

собностей нейтрофилов и макрофагов в очаге воспаления. С другой стороны, при использовании Антирана отмечена самая высокая сохранность эпидермиса и его производных по краям ран. Эти результаты дают основание предполагать, что в основе ранозаживляющего действия Антирана лежат его цитопротекторные свойства [3], которые повышают сохранность структуры и функции клеток очага воспаления и неповрежденных тканей, уменьшая их вторичную альтерацию кислородными радикалами и лизосомальными ферментами, секретируемыми нейтрофилами.

При лечении Антираном в сочетании с УЗК с 8-х суток и до конца наблюдений скорость уменьшения площади раневой поверхности была наиболее высокой. Этот способ лечения объединяет два лечебных воздействия – Антираном и УЗК. Механическое очищение раны от гнойно-некротических масс (на поверхности и в глубине) при помощи обработки ран УЗК обуславливает быстрое завершение лейкоцитарной фазы и развитие репаративных процессов. Цитопротекторное действие Антирана обеспечивает функциональную полноценность клеток очага воспаления и способствует ускорению репаративных процессов в инфицированной хронической ране.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 20.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

- Куликов Л.К., Казанков С.С., Гармашов В.И. Способ лечения хронических раневых процессов: Патент №2189814. – 2001.
- Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский меди-

цинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.

- Николаевский Н.В., Еременко А.Е., Иванов И.К. Биологическая активность эфирных масел. – М.: Медицина, 1987. – 144 с.

- Полтавченко Ю.А., Рютин Н.П., Гармашов В.И. Средство для лечения ран: Патент №2113218. – 1993.

- Степанов Э.В., Комаров М.А. Изучение состава и анти-

микробной активности летучих веществ препарата из хвои пихты сибирской // Известия СО АН СССР. – 1972. – №5. – С.38-43.

6. Фенчин К.М. Заживление ран. – Киев, 1979. – 167 с.

7. Harding K. G., Morris H.L., Patel G.K. Healing chronic wounds // Biol. Med. J. – 2002. – Vol. 324. – P.160-163.

8. Kerstein M.D. The scientific basis of healing // Adv. Skin Wound Care. – 1997. – Vol. 10. №3. – P.30-36.

## REFERENCES

1. Kulikov L.K., Kazankov S.S., Garmashov V.I. A method of treating chronic wound healing process: Patent №2189814. – 2001. (in Russian)

2. Majboroda A.A., Kalyagin A.N., Zobnin Y.V., Shcherbatyh A.V. Modern approaches to the preparation of the original article in the Journal of Medical and Biological direction in the light of the concept of «evidence-based medicine» // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2008. – Vol. 76. №1. – P.5-8. (in Russian)

3. Nicholas N., Eremenko A.E., Ivanov I.K. Biological activity of essential masel. – Moscow: Meditsina, 1987. – 144 p. (in Russian)

4. Poltavchenko Y.A., Ryutin N.P., Garmashov V.I. The means

for treating wounds: Patent №2113218. – 1993. (in Russian)

5. Stepanov E.V., Komarov M.A. The study of the composition and antimicrobial activity of volatile substances of the drug from Siberian fir needles // Izvestia Sibirskogo Otdelenia Akademii Nauk SSSR. – 1972. – №5. – P.38-43. (in Russian)

6. Fenchin K.M. Wound healing. – Kiev, 1979. – 167 p. (in Russian)

7. Harding K. G., Morris H.L., Patel G.K. Healing chronic wounds // Biol. Med. J. – 2002. – Vol. 324. – P.160-163.

8. Kerstein M.D. The scientific basis of healing // Adv. Skin Wound Care. – 1997. – Vol. 10. №3. – P.30-36.

## Информация об авторах:

Куликов Леонид Константинович – д.м.н., профессор кафедры, 664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100, тел. (3952) 638135, e-mail: Giuv.surgery@ya.ru; Смирнов Алексей Анатольевич – к.м.н., ассистент кафедры, тел. (3952) 638176;

Привалов Юрий Анатольевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой, тел. (3952) 638-157;

Соботович Владимир Филиппович – к.м.н., доцент, (3952) 638156.

## Information About of Authors:

Kulikov Leonid – MD, PhD, DSc, professor, 664079, Russia, Irkutsk, Jubilee -100, tel. (3952) 638135, e-mail: Giuv.surgery@ya.ru; Smirnov Alexey – MD, PhD, Assistant of the Department, tel. (3952) 638176; Privalov Yuriy – MD, PhD, DSc, docent, Head of the

department, tel. (3952) 638157; Sobotovich Vladimir – MD, PhD, docent, tel. (3952) 638156.

© КАУКОВА А.Н., БЕЛЯКОВА Н.А., МИЛЛЕР Д.А., ВАСЮТКОВА О.А. – 2015

УДК: 616.12-008.331.1:616-005

## СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЁ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Александра Николаевна Каукова, Наталья Александровна Белякова,  
Дмитрий Анатольевич Миллер, Ольга Алексеевна Васюткова

(Тверской государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. М.Н. Калинин, кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Н.А. Белякова)

**Резюме.** В исследование включены 30 женщин, больных гипертонической болезнью (ГБ), и 30 практически здоровых женщин (добровольцы). Проводилось клинико-лабораторное обследование пациентов, включающее оценку системы сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Изучение артериолярного кровотока, входящего в понятие микроциркуляции, осуществлялось с помощью ультразвуковой доплерографии с расчётом скоростных показателей. В результате проведенного исследования выявлено, что у больных ГБ нарушение гемостаза отмечается как в сторону гипоагрегации (66,6%), так и гиперагрегации (33,3%). Гипоагрегация чаще выявляется при давности ГБ более 10 лет и часто сопровождается гипертриглицеридемией. Артериолярный кровоток у больных ГБ характеризуется повышением максимальных скоростей, в большей степени систолической, эндотелиальной дисфункцией, а также снижением параметров артериолярного кровотока и сопротивления кожных сосудов при гипоагрегации тромбоцитов.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, артериолярный кровоток, гипоагрегация, гиперагрегация.

## MICROCIRCULATION AND FACTORS AFFECTING ON IT FOR PATIENTS WITH HYPERTENSION

A.N. Kaukova, N.A. Belyakova, D.A. Miller, O.A. Vasyutkova  
(Tver State Medical University, Russia)

**Summary.** The study included 30 female patients with hypertension and 30 apparently healthy women (volunteers). Clinical and laboratory examination was conducted including an assessment of vascular-platelet hemostasis. The study arteriolar blood flow, that enters the concept of microcirculation, carried out by the means of ultrasonic Doppler calculation speed performance. The study found that violation of hemostasis of the patients with hypertension is noted as a side hyporaggregation (66,6%) and hyperaggregation (33,3%). Hyporaggregation is often revealed in patients with hypertension over 10 years and is often accompanied by hypertriglyceridemia. Arteriolar blood flow in patients is characterized by increasing the maximum velocity, mostly systolic, endothelial dysfunction, and also reduction of parameters of arteriolar blood flow and cutaneous vascular resistance in hyporaggregation of platelets.

**Key words:** hypertension, arteriolar blood flow, hypoaaggregation, hyperaggregation, hypocoagulation, hypercoagulation.

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из самых актуальных медицинских проблем. Это объясняется широкой распространенностью ГБ, а также высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертно-

сти [1]. Причины этого многообразны. С одной стороны, это связано с неадекватным контролем артериального давления (АД), который сегодня не превышает 25-30% в популяции больных ГБ [2,3]. С другой стороны,

с недоучётом факторов, поддерживающих длительное повышение уровня АД и способствующих прогрессирующему поражению органов-мишеней [4,5]. Согласно многочисленным исследованиям, одними из таких механизмов являются состояние микроциркуляции и изменения, происходящие в конечном кровотоке [6].

В связи с изложенным выше, целью нашей работы явилось изучение у женщин, больных ГБ сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и артериального кровотока, а также выявление факторов, оказывающих на них влияние.

### Материалы и методы

Обследовано 30 больных ГБ, проходивших стационарное лечение в кардиологическом отделении ГБУЗ ОКБ г. Твери. Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз ГБ, женский пол, возраст от 40 до 63 лет (средний возраст 59 [56,8-60,6] лет). В критерии исключения вошли: тяжёлые сопутствующие соматические заболевания (почечная и печеночная недостаточность, заболевания бронхо-легочной системы); острые формы ИБС (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром), а также хронические формы ИБС: постинфарктный кардиосклероз, аритмическая форма, застойная хроническая сердечная недостаточность, стенокардия напряжения 3-4 ФК; ГБ, некорректируемая лекарственными препаратами; пороки сердца. Для оценки результатов агрегатограмм и скоростных показателей кровотока была взята контрольная группа (добровольцы), 30 женщин (48 [45,7-49,9] лет) с нормальным уровнем АД, без тяжёлых соматических заболеваний.

Данное исследование было согласовано и одобрено Этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета. Участники были информированы о целях и характере исследования, о возможном риске, ожидаемых результатах. Все больные и добровольцы вступали в исследование после подписания информированного согласия.

Исследование проводилось при поступлении в стационар на фоне терапии: в 82% случаев – диуретиками (тиазидоподобные), в 36% – бета-адреноблокаторами, в 84% – ингибиторами АПФ, в 86,6% – антиагрегантами и в 70% случаев – статинами.

Всем больным ГБ проводились общеклиническое и лабораторные исследования с определением липидного спектра (норма: холестерина – от 3,6 до 5,8 ммоль/л, триглицеридов – от 0,4 до 2,5 ммоль/л.). Перед сдачей крови больным за 5 дней до исследования отменялись антиагреганты. Агрегационную функцию тромбоцитов у всех обследованных определяли на агрегометре модели 230LA. Для этого использовали двухканальный лазерный анализатор агрегации тромбоцитов. По кривой среднего размера агрегатов и по кривой светопротекания изучали и анализировали параметры агрегации, полученные при исследовании спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) и стимулированной (АДФ в конечных концентрациях 0,5 и 5,0 мкМ/мл и ристомидином) в течение 5 мин. Оценивали такой параметр, как максимальная степень агрегации (Lm от. ед. и L от. ед. 5 мин.).

Изучение состояния артериального кровотока осуществлялось с помощью постоянной волновой высокочастотной ультразвуковой доплерографии (аппарат «Минимакс-Доплер-К», г. Санкт-Петербург) в области ногтевого валика 3 пальца кисти [5,6,7]. Для этого использовался датчик с частотой 25 МГц, лоцирующий скорости кровотока в ткани до глубины 3,5 мм и регистрирующий систолическую максимальную скорость ( $V_s$ , см/с), среднюю скорость за средний цикл кровотока ( $V_m$ , см/с) и диастолическую максимальную скорость ( $V_d$ , см/сек). Исследование проводилось в покое и на фоне ишемической пробы, с расчётом прироста скоростных показателей, а также индекса Пурсело (RI), отражающего сопоставление сосудов ( $RI = (V_s - V_d) / V_s$ , норма 0,6-0,7).

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет статистических программ, адаптированных для медицинских целей, MicroStat. Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ( $X \pm SD$ ), а также их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с помощью критериев: Стьюдента (t), Манна-Уитни (u) и  $\chi^2$ -квadrата ( $\chi^2$ ). За статистическую значимость полученных данных (p) нулевой гипотезы принимали величину 0,05 (95%).

### Результаты и обсуждение

При клинико-лабораторном обследовании женщин, больных ГБ, было установлено, что стаж ГБ у них составил 15 [12,5-17,9] лет, при этом большинство обследованных имели 2 (53%) и 3 (40%) степени АГ, о чём свидетельствовал и средний уровень АД (АД сист. 171,2 [167,0-175,4] и АД диаст. 97,5 [95,4-99,6] мм рт.ст.). Поражения органов мишеней были диагностированы у 64% обследованных, при этом в 46% случаев имелась гипертоническая ангиопатия, в 20% – нефропатия, в 53% – ишемическая болезнь сердца (ИБС: стенокардия напряжения 1-2 ФК, стабильное течение) и в 27% – хроническая ишемия головного мозга.

В анализе крови средний уровень холестерина у больных составил 5,8 [5,6-6,0] ммоль/л, а триглицеридов – 2,6 [2,4-3,0] ммоль/л. Анализ агрегатограмм при САТ по кривой среднего размера агрегатов и светопротекания показал наличие в 66,6% случаев гипоагрегации (средний возраст 60 [57,3-62,5] лет и в 33,3% гиперагрегации 55 [52,5-58,1] лет;  $p < 0,05$ ). Большинство обследованных как с гипоагрегацией (70,3%), так и с гиперагрегацией (66,3%;  $p > 0,05$ ) были в возрасте от 50 до 60 лет, что позволило не учитывать выявленные у них различия в возрасте.

Изучение показателей гемостаза позволило установить, что при САТ по кривой среднего размера агрегатов наиболее высокие значения по показателям максимальной степени агрегации и по степени агрегации за 5 мин. были получены у больных с гиперагрегацией (Lm от. ед.  $1,76 \pm 0,39$  и L от. ед.  $2,37 \pm 0,68$ ) по сравнению с контролем (соответственно  $1,46 \pm 0,46$ ;  $p_1 < 0,05$  и  $1,65 \pm 0,23$ ;  $p_2 < 0,05$ ) и больными с гипоагрегацией (соответственно  $1,22 \pm 0,61$ ;  $p_3 < 0,05$  и  $2,05 \pm 1,16$ ;  $p_4 < 0,05$ ). Аналогичные результаты были отмечены по этим показателям агрегации и по кривой светопротекания.

При индуцировании агрегации тромбоцитов ристомидином по кривой агрегатов у больных с ГБ в сравнении с контрольной группой также имелись статистически значимые различия в максимальной степени агрегации (Lm от. ед), которая у добровольцев составила  $13,97 \pm 6,54$ , у больных с гипоагрегацией она была ниже –  $12,76 \pm 1,25$  ( $p < 0,05$ ), а с гиперагрегацией тромбоцитов выше –  $17,86 \pm 1,94$  ( $p_1 < 0,05$ ). Кроме этого, группы больных различались и по степени агрегации за 5 мин. (L от. ед. 5 мин.).

Между больными с гипо- и гиперагрегацией не было статистически значимых различий по степени АГ и уровню АД (168/85 мм рт.ст. при гипоагрегации против 170/90 мм рт.ст. при гиперагрегации;  $p > 0,05$ ). Однако давность АГ при гипоагрегации была выше 17,5 [13,8-21,2] лет, чем при гиперагрегации 11 [7,9-14,5] лет ( $p < 0,05$ ). Поражение органов мишеней при гипо- и гиперагрегации статистически значимо не различалось: гипертоническая ангиопатия была соответственно в 26% случаев и в 20%, нефропатия – у 14% и 16% больных, ИБС – в 32% и в 21% случаев и хроническая ишемия головного мозга – в 18% и 10% случаев. Также не отмечалось различий в приёме антигипертензивной терапии и антиагрегантов (последние в 46% случаев при гипоагрегации и 40% при гиперагрегации;  $\chi^2 = 4,36$ ;  $p > 0,05$ ).

Анализ результатов лабораторного обследования показал, что уровень холестерина крови при гипоагрегации составил 5,6 [5,4-5,8] против 6,1 [5,7-6,4] ммоль/л



при гиперагрегации ( $p < 0,05$ ), а триглицеридов соответственно 3,0 [2,5-3,6] и 2,4 [2,1-2,7] ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

В процессе изучения состояния артериолярного кровотока у больных АГ были выявлены более высокие скоростные показатели по сравнению с контрольной группой (соответственно  $V_s$  см/с 14,8 [13,9-15,7] и 9,1 [8,1-10,05] см/с;  $p < 0,001$ ,  $V_m$  7,9 [7,2-8,7] см/с и 5,8 [4,8-6,8] см/с;  $p < 0,001$ ,  $V_d$  4,1 [3,5-4,7] см/с и 3,0 [2,4-3,7] см/с;  $p < 0,02$ . Была отмечена взаимосвязь между параметрами агрегации и скоростными показателями у больных АГ. Так у больных с гипоагрегацией были зафиксированы более низкие значения скоростных показателей микроциркуляции по сравнению с группой больных с гиперагрегацией (соответственно  $V_s$  14,0 [12,9-15,15] см/с и 16,1 [14,8-17,5] см/с;  $p < 0,02$ ,  $V_m$  7,2 [6,4-8,1] см/сек и 8,9 [7,8-10,1] см/с;  $p < 0,02$ ,  $V_d$  3,4 [2,8-4,2] см/с и 5,2 [4,2-6,2] см/с;  $p < 0,005$ ). Скоростные показатели артериолярного кровотока не зависели от уровня АД, но были взаимосвязаны с давностью АГ и осложнениями ГБ. У больных с ГБ более 10 лет отмечались низкие показатели  $V_s$  13,8 [12,9-14,7] против больных с ГБ менее 10 лет 17,2 [16,05-18,35],  $p < 0,001$ . У женщин ГБ с осложнениями отмечались также более низкие показатели  $V_s$  (13,5 [12,6-14,4] см/с, против больных без осложнений 17,0 [16,0-18,0]  $p < 0,001$ ) и  $V_m$  (соответственно 7,4 [6,5-8,2] см/с против 8,9 [7,7-10,1] см/с;  $p < 0,05$ ). В том числе у больных с ИБС показатель  $V_s$  был ниже (13,7 [12,7-14,7] см/с), чем у обследованных женщин без ИБС (16,05 [14,7-17,4] см/с,  $p < 0,01$ ).

В пробе с реактивной гиперемией у больных с ГБ на 2-й минуте прирост скоростных показателей отмечался только в 21% случаев, а в группе здоровых – у 42% обследованных ( $\chi^2=10,34$ ;  $p < 0,01$ ). Так, если у добровольцев систолическая скорость артериолярного кровотока в среднем повысилась на 2-й минуте на 3,35 [1,75-4,95] см/с и диастолическая на 3,4 [2,33-4,45] см/с, то у больных ГБ эти показатели составили соответственно 2,9 [1,74-4,24] ( $p < 0,01$ ), и 2,8 [1,65-4,31] ( $p < 0,01$ ). С 3-й по 8-ю минуты у больных не наблюдалось прироста скоростных показателей, а наоборот они снижались от 4,9% до 33% от исходных, в то время как у здоровых отмечался прирост скоростных показателей от 36% до 45% ( $\chi^2=15,91$ ;  $p < 0,001$ ). Полученные данные могут быть косвенным свидетельством нарушения эндотелиальной

функции у больных ГБ. На фоне пробы с гиперемией у больных с гипо- и гиперагрегации статистически значимых различий в приросте скоростных параметров не отмечалось. Средний показатель базального сопротивления сосудов кожи у обследованных добровольцев был в норме 0,65 [0,60-0,71] ед, а у больных с ГБ повышен 0,71 (0,66-0,76) ед;  $p > 0,05$ ), хотя статистически значимо и не различался. Так у 53,3% больных ГБ индекс Пурсело был повышен против 46,6% в контроле ( $\chi^2=3,84$ ;  $p > 0,05$ ). У больных с гипоагрегацией по сравнению с гиперагрегацией этот показатель был статистически значимо ниже (соответственно 0,63 [0,59-0,67] против 0,84 [0,80-0,89];  $p < 0,05$ ). При стаже ГБ более 10 лет индекс Пурсело был ниже (0,69 [0,63-0,75]), чем при стаже менее 10 лет (0,77 [0,71-0,83];  $p > 0,05$ ), хотя и не статистически значимо.

Таким образом, резюмируя всё вышеизложенное, можно сказать, что функциональное состояние крови у больных ГБ характеризуется нарушениями гемостаза, чаще в сторону гипоагрегации, которая сопровождается гипертриглицеридемией. Наиболее выраженные изменения в системе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (гипоагрегация) наблюдаются при более длительном течении ГБ, независимо от уровня АД и проводимой антигипертензивной и антиагрегантной терапии. Состояние артериолярного кровотока у больных ГБ характеризуется повышением максимальных скоростей, в большей степени систолической, эндотелиальной дисфункцией, а также снижением параметров артериолярного кровотока и сопротивления кожных сосудов при гипоагрегации, увеличении стажа гипертонической болезни, наличии ИБС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 04.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Особенности функционального состояния // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №5. – С.69-71.
2. Нуржанова И.В., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Гринберг Н.Б. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия кожных микрососудов у больных бронхиальной астмой в различные периоды заболевания // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – №1. – С.35-36.
3. Протасов К.В. Атерогенная дислипидемия при сахарном диабете. Сообщение 1: патогенез, клиническая и прогностическая значимость, показатели контроля липидного об-

мена // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112. №5. – С.5-9.

4. Лобанкова Л.А., Котовская Ю.В., Мальто А.С., Кобалава Ж.Д. Особенности структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11. №3. – С.177-180.

5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Черемис Н.К. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.

6. Труфанова Г.Е., Рязанова В.В. Ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей. – СПб., 2009. – 800 с.

## REFERENCES

1. Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Voronina L.P., Sevostyanov I.V. Features of a functional state // Siberskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – №5. – P.69-71. (in Russian)
2. Nurzhanova I.V., Voronina L.P., Polunina E.A., Grinberg N.B. Status vasoregulating skin microvascular endothelial function in patients with bronchial asthma in different periods of the disease // Siberskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2008. – №1. – P.35-36. (in Russian)
3. Protasov K.V. Atherogenic dyslipidemia in diabetes. Message 1: pathogenesis, clinical and prognostic significance, indicators for monitoring lipid metabolism // Siberskij Medicinskij Zurnal

(Irkutsk). – 2012. – Vol. 112. №5. – P.5-9. (in Russian)

4. Lobankova L.A., Kotovskaya Y.V., Malto A.S., Kobalava Zh.D. Features of structural and functional state of the microvasculature in patients with hypertension and type 2 diabetes // Arterial hypertension. – 2005. – Vol. 11. №3. – P.177-180. (in Russian)

5. Krupatkin A.I., Sidorov V.V., Cheremis N.K., et al. Laser Doppler flowmetry blood microcirculation / Ed. A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov. – Moscow: Meditsine, 2005. – 256 p. (in Russian)

6. Trufanova G.E., Ryazanova V.V. Ultrasound diagnostics: Manual for doctors. – Saint Petersburg, 2009. – 800 p. (in Russian)

**Информация об авторах:**

Каукова Александра Николаевна – аспирант кафедры эндокринологии, e-mail: sandraef@mail.ru, 170642, Тверь, ул. Советская, д. 4; Белякова Наталья Александровна – заведующий кафедрой эндокринологии, профессор, д.м.н., e-mail: tverendo@mail.ru; Миллер Дмитрий Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии; Васюткова Ольга Алексеевна – заведующий диабетологическим центром города Твери.

**Information About the Authors:**

Kaukova Alexandra – postgraduate student of Department of endocrinology, e-mail: sandraef@mail.ru; Belyakova Natalia – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the endokrinologiya, e-mail: tverendo@mail.ru; Miller Dmitriy – MD, PhD, DSc, Professor Department of terapiya; Vasyutkova Olga – Head of the Diabetology centr.

© ЩЕРБАТЫХ А.В., ЛЕОНОВА З.А., ШМАКОВ Д.А. – 2015  
УДК 616.366-002-06-089.81

**ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В СТЕНКЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

Андрей Викторович Щербатых, Зоя Алексеевна Леонова, Дмитрий Андреевич Шмаков  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской хирургии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Щербатых)

**Резюме.** В стенке желчного пузыря, удалённого у больных с желчнокаменной болезнью в период обострения, были изучены активность щелочной фосфатазы и концентрация глутатиона. Проанализированы данные, полученные для слизистого и серозного слоёв желчного пузыря. Корреляционный анализ показал взаимосвязь между показателями активности щелочной фосфатазы в слоях пузыря и не показал между активностью щелочной фосфатазой в стенке желчного пузыря и плазмы крови.

**Ключевые слова:** желчный пузырь, щелочная фосфатаза, слизистый слой, серозный слой, глутатион.

**ALKALINE PHOSPHATASE ACTIVITY STUDY IN THE WALL OF THE GALLBLADDER IN CHOLELITHIASIS**

A. V. Sherbatykh, Z. A. Leonova, D. A. Shmakov  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The gallbladder wall, remote in cases with acute cholecystitis alkaline phosphatase activity and the concentration of glutathione were studied. The data obtained for the mucous and serous layers of the gallbladder. Correlation analysis showed the relationship between the activity of alkaline phosphatase activity in the layers of the bladder and has not shown between the activity of alkaline phosphatase in the wall of the gall bladder and blood plasma.

**Key words:** gallbladder, alkaline phosphatase, mucous layer, serous layer, glutathione.

Со времён первого сообщения о щелочной фосфатазе (Robinson, 1921) прошло более 90 лет, но несмотря на это, биологическая функция и субстрат (субстраты) фермента *in vivo* не известны. Вместе с тем, чрезвычайная распространённость щелочной фосфатазы (ЩФ) в природе (бактерии, растительные и животные ткани) предполагает, что фермент должен быть ответственным за фундаментальные биохимические процессы. При обзоре литературы по данной теме найдены единичные работы в основном 60-80<sup>х</sup> годов (отечественные и зарубежные) по исследованию ЩФ в органах. В связи с чем, целью нашего исследования явилось изучение активности фермента в стенке желчного пузыря, удалённого у больных с ЖКБ в период обострения.

Фермент у здоровых людей обнаруживается практически во всех органах: наибольшая активность в эпителии тонкой кишки, эпителии канальцев почки, остеобластах, гепатоцитах и плаценте. Встречается почти во всех биологических жидкостях организма – моче, желчи, слюне и др. [2,5].

Щелочная фосфатаза (КФ 3.1.3.1.) *in vitro* гидролизует моноэфиры ортофосфорной кислоты, является гликопротеином, димером, содержащим в активном центре атомы цинка. Лишённый цинка фермент не активен, но после добавления металла, активность восстанавливается. В присутствии магния активность увеличивается.

Фермент плотно связан с клеточной мембраной гидрофобным карбоксильным концом полипептидной цепи, прикреплен с помощью фосфатидилинозитолгликанового якоря. Гидрофобный конец идентичен для всех изоформ. Степень гликозилирования разных изоформ фермента различна, что отражается на молекулярной массе (130-220 кДа), заряде молекулы и её подвижности

в электрическом поле, термолабильности.

Изучена работа трёх генов, кодирующих изоформы фермента: первый отвечает за синтез печёночной, костной и почечной изоформы, второй – за синтез кишечной, третий – за синтез плацентарной изоформы. Возможно существуют и другие гены – для зародышевой изоформы, лейкоцитарной, жировой ткани и др. [2].

Повышение активности ЩФ происходит как в условиях активного роста костной ткани, так и при её разрушении, что приводит к увеличению её активности в крови. Также, известными причинами повышения ЩФ в крови являются интенсивно протекающие процессы деструкции в других тканях (например, при ожогах), внутрипечёночная обструкция желчных протоков и экстрагепатобилиарная обструкция, особенно отягощённая злокачественной этиологией. Определение активности ЩФ в лейкоцитах (но не в сыворотке крови) может использоваться в дифференциальной диагностике инфекционного гепатита и обтурационной желтухи [1,5,6].

Повышение активности ЩФ в сыворотке крови без исследования изоферментов не всегда позволяет с достаточной степенью достоверности составить представление об органотопической патологии. Как известно, в сыворотке крови больных с холестазом обнаруживается «печёночная» форма ЩФ, которая представляет собой везикулы трёхслойной структуры, характерной для плазматической мембраны гепатоцита [2,5]. Помимо ЩФ эти фрагменты содержат и другие мембранно-связанные ферменты – ГГТ, лейцинаминопептидазу, 5'-нуклеотидазу. Доказано, что возрастание активности печёночной ЩФ при закупорке желчных путей является результатом повышенного синтеза энзима и вклю-

чения его в мембрану клетки. Что касается попадания фермента в кровь, то сосуществуют две гипотезы, объясняющие данное явление. Согласно первой гипотезе ЩФ поступает в желчные каналы и оттуда через интрацеллюлярные пространства в сыворотку крови (парацеллюлярный шунт). Альтернативная гипотеза заключается в том, что ЩФ попадает в сыворотку прямо с плазматической мембраны. В норме ЩФ локализована на наружной поверхности желчной каналикулярной мембраны. Имеются данные, что при обтурации желчных протоков она может изменить свою локализацию. В таком случае её можно обнаружить внутри клетки, а также и во всех частях плазматической мембраны гепатоцита [5].

Есть данные о том, что ЩФ *in vivo* участвует в регуляции роста клеток, взаимодействуя с поверхностными рецепторами эпидермального ростового фактора и инсулина [5].

### Материалы и методы

Активность ЩФ была определена отдельно для слизистого и серозного слоёв в 46 желчных пузырьках, оперативной удалённых у больных с желчнокаменной болезнью в период обострения, с помощью колориметрического метода по измерению в конечной точке. В настоящее время наиболее известны три таких метода; 1) Бодански, 2) Кинга и Амстронга, 3) Бессея, Лоури, Брока. Методы отличаются субстратами для ЩФ (соответственно –  $\beta$ -глицерофосфат, фенолфосфат и паранитрофенолфосфат), продуктами гидролиза, определяемыми колориметрически (соответственно – фосфат, фенол и паранитрофенол) и составом буфера, позволяющего определить получающийся продукт. Метод Бессея, Лоури, Брока (по инструкции ВИТАЛ), которым мы воспользовались, в настоящее время используется наиболее широко, в том числе и в автоматизированных исследованиях, в связи с быстротой выполнения исследования – ЩФ расщепляет паранитрофенол в 1,15 раз быстрее, чем фенолфосфат и в 30 раз быстрее, чем  $\beta$ -глицерофосфат [2]. В связи с тем, что раньше преимущественно использовался метод по Бодански в различных руководствах и справочниках приводятся переводные коэффициенты, которые удобно использовать при соотнесении результатов.

В желчных пузырьках непосредственно после операции вырезали фрагмент дна 2x2 см. После промывки физиологическим раствором NaCl, ополаскивания дистиллированной водой и просушки фильтровальной бумагой, из вырезанного фрагмента выделяли серозную и слизистую оболочки. Затем каждый срезанный слой делили на две части: в одной части определяли активность ЩФ, в другой концентрации GSH. Все последующие операции шли на холоде (с применением льда). Как и в более ранней работе [3], при подготовке желчного пузыря к исследованию использовалась одна из стандартных сред выделения в соотношении 1 : 3 (масса : объём). Разведение в дальнейшем учитывалось в расчётах. Гомогенизацию проводили с помощью гомогенизатора с тефлоновым пестиком в течение 3 минут при 2890 об/мин. Фракцию надосадочной жидкости получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге при 13000 об/мин в течение 30 минут.

Кроме того, для 33 больных и 10 здоровых людей активность ЩФ была определена в сыворотке крови, согласно инструкции ВИТАЛ. Параллельно в слоях пузыря определяли концентрацию глутатиона (GSH) стандартным спектрофотометрическим методом [3]. С этой целью срез гомогенизировали с 5% сульфосалициловой кислотой.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом университета. Все участники подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

При статистической обработке результатов исполь-

зовались критерии Фишера и Стьюдента, корреляционный анализ проводился с расчётом рангового коэффициента Спирмена. Различия считались значимыми, если вероятность случайности  $p$  не превышала 0,05.

### Результаты и обсуждение

Выявлено отличие в активности ЩФ в слизистом и серозном слоях, а именно, активность фермента в слизистом слое была значимо выше на 35%, чем в серозном (соответственно  $157,4 \pm 12,4$  и  $102,6 \pm 11,1$  нмоль/мин на 1 мг белка (рис. 1).

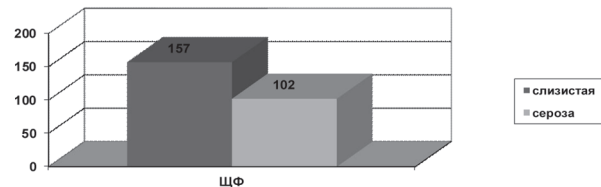


Рис. 1. Активность ЩФ (нмоль/мин. на 1 мг белка).

Возможности провести сравнение между здоровым желчным пузырьком и желчным пузырьком при ЖКБ не было, но согласно данным литературы, активность всех эстераз в слизистой желчного пузыря при хроническом холецистите как калькулёзном, так и бескаменном, значимо снижается, что вероятно предполагает участие фосфатаз слизистой в патогенезе ЖКБ [9]. Из других данных этих же авторов следует, что активность ЩФ желчных пузырей с пигментными камнями значительно ниже, чем таковая в пузырях с холестериновыми камнями или при бескаменном холецистите [8]. Коэффициент корреляции для показателей активности ЩФ в разных слоях пузыря был равен +0,585, что говорит о влиянии одинаковых факторов на активность фермента в обоих слоях.

Согласно данным Мансуровой И.Д. активность ЩФ печени, определяемая по Бодански, составляет 3,9 единиц, но при гепатитах она значимо возрастает до 18,6 единиц в остром периоде заболевания и до 10,3 единиц при ремиссии. Возможно, это результат активации оксидативным стрессом, что весьма характерно для многих печёночных ферментов при острых процессах [3]. Используя коэффициенты перевода активности можно сделать вывод об обнаруженной нами гораздо более низкой активности ЩФ в пузыре при ЖКБ по сравнению со здоровой печенью.

Согласно данным А. Geetha, который исследовал активность разных ферментов в слизистом слое желчного пузыря и сравнивал полученные данные с показателями активности ферментов в пузыре без камней, в пузыре с камнями происходит снижение ферментов системы глутатиона,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, кальциевой АТФазы, щелочной фосфатазы [7]. Данный автор отмечает характерные функциональные и морфологические изменения в пузыре, такие как вазодилатацию, снижение секреции в желчь гликопротеидов, некротические и фиброзные изменения слизистой.

Активность ЩФ в сыворотке крови здоровых людей составила  $302 \pm 16,0$  нмоль/с на 1 л, что соответствует норме по прописям ВИТАЛ ( $278-830$  нмоль/с на 1 л). Средний таковой показатель 33 больных составил  $254,0 \pm 17,5$  нмоль/с на 1 л, снижение показателя по сравнению с нормой на 16% было не значимым. Корреляций между активностью фермента в сыворотке крови и стенке пузыря не обнаружено. Отсутствие данных коррелятивных связей ставит под сомнение использование определения активности фермента с диагностической целью при воспалительных заболеваниях желчного пузыря только в качестве экскреторного фермента, скорее связь с патогенезом более тесная. Вероятно, снижение активностей многих ферментов в стенке пузыря при ЖКБ является не только следствием длительного хро-



нического воспалительного процесса, вызываемого наличием камней, но и другими факторами патогенеза.

Концентрация GSH в слизистом и серозном слоях составила  $1,49 \pm 0,16$  и  $1,22 \pm 0,13$  мкмоль/г соответственно, в слизистом слое была значимо выше по сравнению с серозным на 18% (рис. 2).

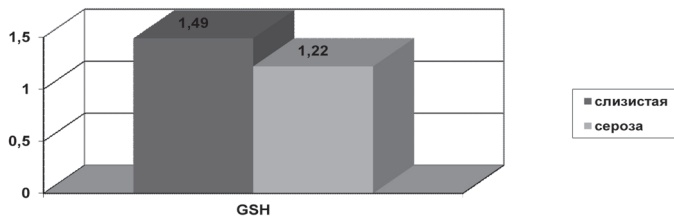


Рис. 2. Концентрация GSH в слизистой и серозе (мкмоль/г).

Согласно данным, полученным ранее [3], значимое снижение концентрации GSH в слизистой по сравнению

с серозой происходит при обострении воспалительного процесса, что свидетельствует о большем расходе GSH ферментами системы глутатиона, и отсутствует в стадии ремиссии. Была выявлена корреляция для GSH слоёв –  $r = +0,569$  ( $p < 0,05$ ). Корреляций между ЩФ и GSH выявлено не было.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 01.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев Л.С., Вепринская С.И. О клиническом значении определения щелочной фосфатазы в лейкоцитах периферической крови при инфекционном гепатите и обтурационной желтухе // Лабораторное дело. – 1970. – №3. – С.142-144.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с.
3. Леонова З.А., Чикотеев С.П., Каня О.В., Зайцева Л.В. Изменение системы глутатиона стенки желчного пузыря при хроническом калькулёзном холецистите // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) – 2010. – №2. – С.83-85.
4. Мансурова И.Д. К методике микрохимического исследования активности некоторых ферментов в пунктатах печени больных с болезнью Боткина // Лабораторное дело. – 1962. – №9. – С.26-29.
5. Пехливанов Б.Л., Цветкова Т., Пипернов Т., Чичовска М.

Щелочная фосфатаза: современное состояние вопроса (обзор литературы) // Лабораторное дело. – 1989. – №11. – С.4-7.

6. Старикова М.А., Сидоркин В.Г., Сидоркина А.Н., Стрелкова И.Г. Активность 5'-нуклеотидазы и щелочной фосфатазы сыворотки крови в динамике ожоговой болезни // Казанский медицинский журнал – 2009. – Т. 90. №5. – С.691-695.

7. Geetha A. Evidence for oxidative stress in the gall bladder mucosa of gall stone patients // J. Biochem. Mol. Biophys. – 2002. – Vol. 6. №6. – P.427-432.

8. Kouroumalis. Hopwood D, Ross P.E., Bouchier I. A. Mucosal alkaline phosphatase and bile lipids in the gallbladder in cholecystitis // J. Patol. – 1983. – Vol. 141. №2. – P.169-179.

9. Kouroumalis E, Hopwood D, Ross P.E., Bouchier IA. Human gallbladder epithelium: non-specific esterases in cholecystitis // J. Patol. – 1984. – Vol. 142. №2. – P.151-159.

## REFERENCES

1. Bondarev L.S., Vepriinskaya S.I. On clinical significance of determination of alkaline phosphatase in peripheral blood leukocytes in infectious hepatitis and obstructive jaundice // Laboratornoe delo. – 1970. – №3. – P.142-144. (in Russian)
2. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnosis – Moscow: MED-press, 2004. – 911 p. (in Russian)
3. Leonova Z.A., Chikoteev S.P., Kania O.V., Zaitseva L.V. Change of glutathione gallbladder wall in chronic calculous cholecystitis // Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2010. – №2. – P.83-85. (in Russian)
4. Mansurov I.D. By the method of micro-chemical study of the activity of certain enzymes in the liver of patients with punctates disease Botkin // Lab. delo. – 1962. – №9. – P.26-29. (in Russian)

5. Pehlivanov B.L., Tsvetkova T., Piperno T., Chichovska M. Alkaline phosphatase: the current state of the issue (review) // Lab. delo. – 1989. – №11. – P.4-7. (in Russian)

6. Starikov M.A., Sidorkin V.G., Sidorkina A.N., Strelkova I.G. The activity of 5'-nucleotidase and alkaline phosphatase in the blood serum of burn disease dynamics / Kazanskij Meditsinskij Zhurnal. – 2009. – Vol. 90. №5. – P.691-695. (in Russian)

7. Geetha A. Evidence for oxidative stress in the gall bladder mucosa of gall stone patients // J. Biochem. Mol. Biophys. – 2002. – Vol. 6. №6. – P.427-432.

8. Kouroumalis. Hopwood D, Ross P.E., Bouchier I. A. Mucosal alkaline phosphatase and bile lipids in the gallbladder in cholecystitis // J. Patol. – 1983. – Vol. 141. №2. – P.169-179.

9. Kouroumalis E, Hopwood D, Ross P.E., Bouchier IA. Human gallbladder epithelium: non-specific esterases in cholecystitis // J. Patol. – 1984. – Vol. 142. №2. – P.151-159.

### Информация об авторах:

Щербатых Андрей Викторович – заведующий кафедры факультетской хирургии, д.м.н., профессор;

Леонова Зоя Алексеевна – старший преподаватель кафедры химии и биохимии, к.б.н.;

Шмаков Дмитрий Андреевич – аспирант кафедры факультетской хирургии, e-mail: shmakov.dima.a@gmail.com

### Information About the Authors:

Scherbatykh Andrey V. – Head of the Department of Faculty Surgery, MD, PhD, DSc; Bolsheshapov Andrey A. – Senior Lecturer, Department of Chemistry and Biochemistry, MD, PhD; Shmakov Dmitry A. – graduate student of Faculty Surgery, e-mail: shmakov.dima.a@gmail.com

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У РОДИЛЬНИЦ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Ирина Вячеславовна Савельева, Сергей Владимирович Баринов,  
Елена Петровна Красникова, Владимир Терентьевич Долгих

(Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра акушерства и гинекологии № 1, зав. – д.м.н., доцент И.В. Савельева, кафедра акушерства и гинекологии № 2, зав. – д.м.н., проф. С.В. Баринов, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

**Резюме.** Обследовано 112 пациенток, которые были разделены на 4 группы. В I группу включены пациентки (n=31), находившиеся в крайне тяжелом состоянии; II группу составили 11 погибших пациенток (материнская смертность), у которых была диагностирована тяжелая преэклампсия с развитием полиорганной недостаточности; в III группу вошло 20 пациенток с тяжелой преэклампсией без развития полиорганной недостаточности; IV группа включала 50 женщин с физиологически протекавшей беременностью, родами и послеродовым периодом (контрольная группа). Стандартизированными методами изучены параметры системы гемостаза через 1, 3, 7 и 14 суток послеродового периода. Установлено, что существует взаимосвязь тяжести клинических проявлений преэклампсии и степени сдвига ряда интегральных показателей коагуляционного звена системы гемостаза и фибринолиза. При этом органом-мишенью является поджелудочная железа, в которой происходит нарушение кровообращения, проявляющееся тромбозом с последующим развитием ее некроза, становится ведущей причиной смерти у данной категории родильниц.

**Ключевые слова:** тяжелая преэклампсия, полиорганная недостаточность, послеродовый период, нарушения системы гемостаза.

## THE STATE OF HEMOSTASIS IN POSTPARTUM WOMEN AFTER SEVERE PREECLAMPSIA

I.V. Savelyeva, S.V. Barinov, E.P. Krasnikova, V.T. Dolgikh  
(Omsk State Medical University, Russia)

**Summary.** We examined 112 patients who were divided into 4 groups. Group I included patients (n=31) who were in critical condition; in the II group made 11 deceased patients (maternal mortality), diagnosed with severe pre-eclampsia with the development of multiorgan failure; in the III group included 20 patients with severe preeclampsia without the development of multiple organ failure; group IV included 50 women with physiologically occurring pregnancy, childbirth and the postpartum period (control group). Standardized methods studied parameters of hemostasis at 1, 3, 7 and 14 days postpartum. It is established that there is a correlation of severity of clinical manifestations of pre-eclampsia and the degree of shifts of a number of integral indicators of coagulation link of hemostasis and fibrinolysis. The target organ is the pancreas, which is a circulatory disorder, manifested by thrombosis with subsequent development of necrosis, is the leading cause of death in this group of postpartum women.

**Key words:** severe preeclampsia, multiple organ failure, postpartum period, disorders of the hemostatic system.

Тяжелые формы преэклампсии (ПЭ), согласно данным ВОЗ, встречаются до 5% всех беременностей, а в России частота этого осложнения беременности достигает 27%, при этом тяжелая форма ПЭ развивается в каждом десятом случае беременности. В структуре причин материнских летальных исходов от преэклампсии в последнее десятилетие не имеют тенденции к снижению и составляют 18-25% [6,7]. Этиология ПЭ до настоящего времени остается предметом дискуссий, ведущие концепции развития данного осложнения базируются на процессах неполноценного ремоделирования спиральных артерий с формированием эндотелиальной дисфункции и синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), которые приводят к полиорганной недостаточности [2,3,4,5,13].

Регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции [3,4,9,10,12].

Согласно данным литературы, процессы воспаления и коагуляции тесно связаны между собой и играют ключевую роль в развитии многих заболеваний. Активация свертывающей системы крови в ответ на воспаление служит защитным механизмом, однако при ССВР теряет свое адаптивное значение. При этом замыкается порочный круг процессов воспаления и коагуляции, которые, действуя в совокупности, и, взаимно активируя друг друга, формируют тяжелейшую клиническую картину вплоть до развития полиорганной недостаточности [3].

Цель исследования – изучить изменение показателей системы гемостаза у родильниц с тяжелой преэклампсией в послеродовом периоде.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 112 родильниц. Пациентки были разделены на четыре группы: I группа (n=31) – выжившие пациентки с преэклампсией и развитием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН); II группа (n=11) – умершие пациентки (преэклампсия с развитием ПОН); III группа (n=20) – пациентки с преэклампсией без развития ПОН; IV группа – контрольная (n=50). Сравнимые группы обследованных репрезентативны.

Стандартизированными методами изучены параметры системы гемостаза через 1, 3, 7 и 14 суток послеродового периода: количество тромбоцитов, содержание антитромбина III, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), АЧТВ, D-димеров, оценивали лебетоксовое, эхитоксовое, анцистроновое и тромбиновое время, протромбиновый индекс (ПТИ), XIII фактор свертывания крови и XIIIА зависимый фибринолиз.

При анализе историй болезни пациенток выделены анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные факторы. Среди факторов при последующем анализе были идентифицированы те, которые имели отношение к риску развития тяжелой ПЭ.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999) и программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости

р принимался равным 0,05. Сравнение относительных величин проводилось с помощью точного критерия Фишера двустороннего или критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

### Результаты и обсуждение

Пациентки с ПЭ в разные сроки гестации вставали на учет в женской консультации. В группе I ранняя явка была у 20 пациенток, четверо беременных вообще не наблюдались в женской консультации. В группе II ранняя явка была отмечена у 7 женщин, а трое не наблюдались в женской консультации. Статистически значимых различий в группах по показателю ранней явки и количеству не наблюдавшихся беременных не выявлено ( $p > 0,05$ ).

$p < 0,05$ ).

В I группе расширение объема оперативного пособия вплоть до экстирпации матки было выполнено у 25 (80,6%) пациенток, а во II группе – у всех пациенток. При этом показанием для расширения объема операции послужило коагулопатическое маточное кровотечение, не купировавшееся даже после выполнения всех этапов его остановки.

Изменения параметров системы гемостаза у родильниц после тяжелой преэклампсии зависели от длительности послеродового периода. Так, у женщин I и II группы выявлялось увеличение содержания в сыворотке крови фибриногена, D-димеров и РФМК на 3-и и 7-е сутки, что может свидетельствовать об активации коагуляционного звена гемостаза [3]. Одновременно в эти же сроки отмечалось снижение содержания тромбоци-

Таблица 1

Параметры системы гемостаза у родильниц I, II и III групп в послеродовом периоде (M $\pm$ m)

Исследуемый показатель	Послеродовый период								
	1 сутки			3 суток			7 суток		
	III группа (n=50)	I группа (n=31)	II группа (n=11)	III группа (n=50)	I группа (n=31)	II группа (n=11)	III группа (n=50)	I группа (n=31)	II группа (n=11)
Антитромбин III, %	80,0 $\pm$ 4,1	89,4 $\pm$ 1,3	94,3 $\pm$ 1,7	83,0 $\pm$ 4,2	106,1 $\pm$ 1,2 $\wedge$ #	85,9 $\pm$ 1,2 $\wedge$	90,0 $\pm$ 3,9	98,1 $\pm$ 0,2#*	101,1 $\pm$ 1,8
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	192,0 $\pm$ 11,3	218,8 $\pm$ 11,2	197,4 $\pm$ 11,5	220,0 $\pm$ 12,8	222,7 $\pm$ 15,1 $\wedge$ ##*	155,9 $\pm$ 15,2 $\wedge$ ##*	234,0 $\pm$ 12,1	267,5 $\pm$ 15,5	198,6 $\pm$ 14,8
ЛВ, сек	20,0 $\pm$ 1,4	27,1 $\pm$ 0,7*	29,1 $\pm$ 1,5	25,0 $\pm$ 2,4	28,5 $\pm$ 1,1 $\wedge$ ##*	41,1 $\pm$ 1,3 $\wedge$	23,0 $\pm$ 2,1	36,3 $\pm$ 0,4#*	32,4 $\pm$ 1,6
ЭВ, сек	25,0 $\pm$ 1,1	28,4 $\pm$ 1,2 $\wedge$ *	22,9 $\pm$ 0,9 $\wedge$ *	22,0 $\pm$ 1,5	30,3 $\pm$ 1,1 $\wedge$ ##*	23,9 $\pm$ 1,2 $\wedge$ ##*	23,0 $\pm$ 1,5	25,8 $\pm$ 1,5	35,3 $\pm$ 1,7
АВ, сек	25,0 $\pm$ 1,7	24,4 $\pm$ 1,6	21,4 $\pm$ 2,6	23,0 $\pm$ 1,5	23,3 $\pm$ 1,4	22,8 $\pm$ 2,6	26,0 $\pm$ 1,1	23,9 $\pm$ 1,4	23,9 $\pm$ 2,2
ТВ, сек	15,0 $\pm$ 0,9	19,5 $\pm$ 0,9 $\wedge$ *	58,9 $\pm$ 1,1 $\wedge$ *	16,0 $\pm$ 1,1	16,8 $\pm$ 1,7	37,8 $\pm$ 1,5	18,0 $\pm$ 1,2	20,9 $\pm$ 1,3	15,7 $\pm$ 1,4
ПТИ, %	85,0 $\pm$ 2,2	85,6 $\pm$ 4,5	84,3 $\pm$ 6,3	87,0 $\pm$ 5,8	87,7 $\pm$ 5,8	81,0 $\pm$ 5,4	84,0 $\pm$ 5,1	84,5 $\pm$ 7,6	100,0 $\pm$ 9,2
XIIА, мин	10,0 $\pm$ 1,3	28,1 $\pm$ 1,6	20,6 $\pm$ 1,7	8,0 $\pm$ 1,2	24,2 $\pm$ 1,6	23,4 $\pm$ 1,5	9,0 $\pm$ 1,3	22,3 $\pm$ 1,1 $\wedge$ *	37,8 $\pm$ 0,6 $\wedge$ *
D-димеры, мкг/л	300,0 $\pm$ 11,8	1603 $\pm$ 28,6	1105 $\pm$ 21,6	350 $\pm$ 21,9	1901 $\pm$ 41,7	1577 $\pm$ 30,7	280 $\pm$ 42,9	2234 $\pm$ 30,1	1929 $\pm$ 39,7
XIII, %	85,0 $\pm$ 3,1	77,4 $\pm$ 4,3	46,5 $\pm$ 1,3	90,0 $\pm$ 7,1	82,7 $\pm$ 7,8 $\wedge$ ##*	46,7 $\pm$ 8,9 $\wedge$ ##*	98,0 $\pm$ 7,2	88,3 $\pm$ 4,7	90,0 $\pm$ 7,6
Фибриноген, г/л	3,8 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 1,2	3,1 $\pm$ 1,6	4,1 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 1,2 $\wedge$ ##*	3,5 $\pm$ 1,3 $\wedge$ *	3,2 $\pm$ 0,8	4,9 $\pm$ 1,1#*	4,8 $\pm$ 1,1
АЧТВ, сек	28,0 $\pm$ 2,2	43,4 $\pm$ 2,3 $\wedge$ *	64,9 $\pm$ 3,1 $\wedge$ *	30,0 $\pm$ 2,1	35,3 $\pm$ 1,8 $\wedge$ ##*	53,3 $\pm$ 21,2 $\wedge$ *	29,0 $\pm$ 2,4	36,3 $\pm$ 3,4 $\wedge$ *	44,5 $\pm$ 3,9 $\wedge$ *
РФМК, мг/100 мл	4,0 $\pm$ 0,8	12,8 $\pm$ 0,8*	11,5 $\pm$ 1,8	3,7 $\pm$ 0,7	13,8 $\pm$ 1,5	10,6 $\pm$ 2,7	3,5 $\pm$ 0,7	14,1 $\pm$ 1,1*	13,8 $\pm$ 1,4

Примечание: ЛВ – лебетоксовое время, ЭВ – эхитоксовое время, АВ – антистроновое время, ТВ – тромбоциновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, XIIА-зависимый фибринолиз, XIII фактор свертывания. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;  $\wedge$  -  $p < 0,05$  между I и II группами; # -  $p < 0,05$  по отношению к значениям первых суток.

Нами проведен анализ длительности развития ПЭ у пациенток 3 групп. По длительности ПЭ обследованные распределились следующим образом:

1. В I группе в 5,3% случаев ПЭ развивалась до 7 дней (различия статистически значимы в сравнении с группой II,  $\chi^2=8,7$ ,  $p < 0,05$ ); в 13,3% случаев – в интервале от 7 до 14 дней (различия статистически значимы в сравнении с группой II,  $\chi^2=17,1$ ,  $p < 0,05$ ), а 8,9% случаев – более 14 дней (различия статистически значимы в сравнении с группой II,  $\chi^2=13,7$ ,  $p < 0,05$ ).

тов что, возможно, связано с повышенным их расходом для осуществления ими ангиотрофической функции, а также с угнетением тромбоцитопоэза на фоне эндотоксемии, характерной для тяжелой преэклампсии и эклампсии (табл. 1).

Исследование параметров системы гемостаза у женщин I и III групп позволило выявить менее выраженное повышение уровня РФМК, а содержание тромбоцитов оставалось практически в пределах оптимальных значений (табл. 2).

Таблица 2

Параметры системы гемостаза у родильниц I, II и III групп в послеродовом периоде (M $\pm$ m)

Исследуемый показатель	Послеродовый период								
	1 сутки			3 суток			7 суток		
	III группа (n=50)	I группа (n=31)	II группа (n=20)	III группа (n=50)	I группа (n=31)	II группа (n=20)	III группа (n=50)	I группа (n=31)	II группа (n=20)
Фибриноген, г/л	3,8 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 1,2	4,2 $\pm$ 1,6	4,1 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 1,2#*	4,1 $\pm$ 1,7	3,2 $\pm$ 0,8	4,9 $\pm$ 1,1 $\wedge$ ##*	4,2 $\pm$ 0,8 $\wedge$ *
АЧТВ, сек	28,0 $\pm$ 1,2	43,4 $\pm$ 11,3 $\wedge$ *	27,1 $\pm$ 11,1 $\wedge$ *	30,0 $\pm$ 11,1	35,3 $\pm$ 11,8 $\wedge$ ##*	27,7 $\pm$ 11,3 $\wedge$ *	29,0 $\pm$ 11,4	36,3 $\pm$ 11,4 $\wedge$ ##*	29,1 $\pm$ 11,1 $\wedge$ *
РМФК, мг/100 мл	4,0 $\pm$ 0,8	12,8 $\pm$ 0,8*	10,9 $\pm$ 1,6	3,7 $\pm$ 0,7	13,8 $\pm$ 1,5	12,2 $\pm$ 1,8	3,5 $\pm$ 0,7	14,1 $\pm$ 0,1 $\wedge$ *	10,8 $\pm$ 0,9 $\wedge$ *
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	192,0 $\pm$ 21,3	218,8 $\pm$ 21,2 $\wedge$ *	259,7 $\pm$ 20,8 $\wedge$ *	220,0 $\pm$ 21,8	222,7 $\pm$ 21,1 $\wedge$ ##*	274,2 $\pm$ 21,2 $\wedge$ *	234,0 $\pm$ 22,1	267,5 $\pm$ 21,5	264,7 $\pm$ 21,6

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;  $\wedge$  -  $p < 0,05$  между I и II группами; # -  $p < 0,05$  по отношению к значениям первых суток.

2. Во II группе беременных в 1,7% случаев ПЭ возникла до 7 дней (различия статистически значимы в сравнении с I группой,  $\chi^2=7,9$ ,  $p < 0,05$ ); в 4,4% случаев – в интервале от 7 до 14 суток (различия статистически значимы в сравнении с I группой,  $\chi^2=16,9$ ,  $p < 0,05$ ), а в 3,5% случаев – спустя 14 дней (различия статистически значимы в сравнении с I группой,  $\chi^2=14,2$ ,  $p < 0,05$ ).

3. В III группе беременных в 7,1% случаев ПЭ формировалась на протяжении 7 дней (различия статистически значимы в сравнении с группой I,  $\chi^2=15,9$ ,  $p < 0,05$ ), в 2,6% случаев – в интервале от 7 до 14 дней (различия статистически значимы в сравнении с I группой,  $\chi^2=6,8$ ,  $p < 0,05$ ), а в 8% случаев – после двух недель (различия статистически значимы в сравнении с I группой,  $\chi^2=17,5$ ,

Кроме того, отмечалась прямая отрицательная корреляционная зависимость средней силы ( $r = -0,49$ ) между уровнем диастазы сыворотки крови и количеством тромбоцитов (рис. 1). У родильниц всех групп выявлена прямая отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,28$ ) между уровнем диастазы крови и содержанием D-димеров у родильниц с тяжелой преэклампсией средней силы (рис. 2). На 3-и, 7-е и 14-е сутки послеродового периода также выявлена корреляционная связь на слабой силы ( $r = -0,11$ ;  $r = -0,02$ ;  $r = -0,02$  соответственно). Это ассоциируется с данными аутопсии: во II группе проявления ДВС синдрома характеризовались стазами, сладжами, фибриновыми тромбами в сосудах микроциркуляторного русла поджелудочной железы, что мо-



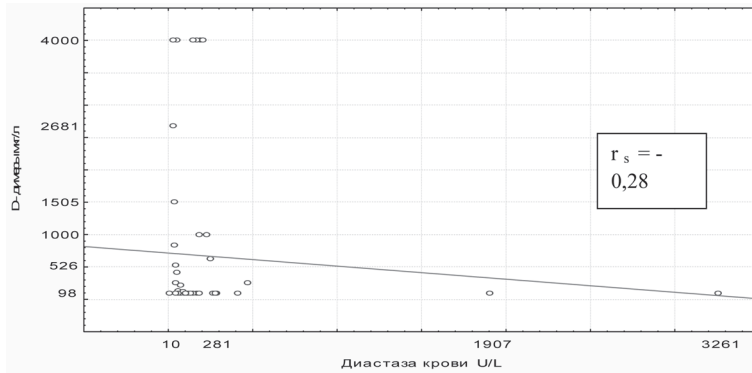


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнем диастазы крови и количеством тромбоцитов у родильниц с тяжелой преэклампсией.

жет свидетельствовать о феномене ее «самопереваривания» при высоком уровне ферментов (диастаза крови).

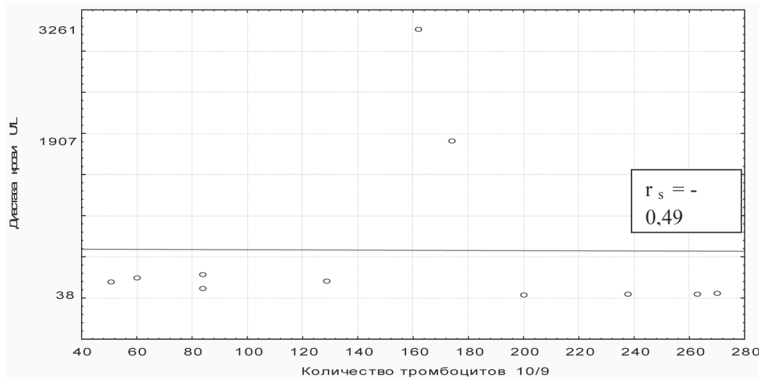


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем диастазы крови и D-димерами у родильниц с тяжелой преэклампсией.

Выявлена активация прокоагулянтного звена гемостаза (фибриноген, РКМФ), удлинение длительности ХПа-зависимого фибринолиза. Выявлялись статистически значимые изменения в группах I и II ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 34,6$ ) в показателях гемостазиограммы. Повышение РФМК выше указанного значения расценивалось как проявление хронического ДВС-синдрома. В наших предыдущих работах [1] также выявлены коагуляционные изменения скрининговых тестов при осложнениях беременности, которые проявлялись повышением вяз-

кости крови и увеличение внутрисосудистого свертывания: увеличение концентрации основного субстрата коагуляции фибриногена; активация общего пути свертывания, укорочение тромбинового времени. При ПЭ отмечена постоянная активация тромбоцитарного и прокоагуляционного звеньев системы гемостаза с развитием хронического ДВС-синдрома, который является одной из главных причин интравиллезного тромбоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока, возникновения плацентарной и полиорганной недостаточности [11]. В результате генерализованного спазма артериол и образования тромбоцитарно-фибриновых микротромбов происходит нарушение микроциркуляции и транскапиллярного обмена, развивается гипоксия. Эти процессы приводят к формированию мультиорганных повреждений [3]. Более существенные изменения показателей гемостаза выявлены у пациенток с тяжелой преэклампсией и развитием полиорганной недостаточности.

В результате проведенного нами анализа можно отметить, что существует взаимосвязь тяжести клинических проявлений преэклампсии и степени сдвигов ряда интегральных показателей коагуляционного звена системы гемостаза и фибринолиза. При этом органом-мишенью является поджелудочная железа, в которой происходит нарушение кровообращения, проявляющееся тромбозом с последующим развитием ее некроза. Это, в свою очередь, по нашему мнению, является ведущей причиной смерти у данной категории родильниц.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Авторы совместно разработали концепцию и дизайн исследования и написали рукопись. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 27.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов С.В., Долгих В.Т., Медяникова И.В. Патогенетически обоснованная профилактика неблагоприятных исходов беременности у женщин с гестационными коагулопатиями // Вестник РАМН. – 2014. – №5-6. – С.102-106.
2. Джобоева Е.М., Доброхотова Ю.Е. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии (клинические рекомендации). – М.: Телер, 2013. – 128 с.
3. Макацария А.Д. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. – М., 2011. – 1056 с.
4. Медведев Б.И., Сендюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2013. – №5. – С.30-35.
5. Мериакри В.С., Мериакри А.В. Факторы риска и прогнозирование ОПГ-гестоза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1997. – Т. 11. №4. – С.26-29.
6. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М., 2011. – 688 с.
7. Савельева Г.М., Краснопольский В.И., Стрижаков и др. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной практике // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII. №1. – С.5-9.
8. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. и др. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2011. – 784 с.
9. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты // Акушерство и гинекология. – 2013. – №5. – С.10-16.
10. Торчинов А.М., Цахилова С.Г., Сарахова Д.Х., Джонбобоева Г.Н. Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения // Проблемы репродукции. – 2010. – №3. – С.87-91.
11. Чулков В.С., Синицын С.П., Вереина Н.К. Течение беременности и родов, показатели гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением // Акушерство и гинекология. – 2011. – №1. – С.22-26.
12. Nimer A., Maciejewski T. Levels of immunoreactive cytokines in serum of women with preeclampsia or severe pregnancy hypertension // Ginekol. Pol. – 2010. – Vol. 81. №3. – P.192-196.
13. Pinenborg R., Vercauysse L., Hanssens M., Brosens I. Endovascular Trophoblast and Preeclampsia: a reassessment. Pregnancy Hypertension // Inter. J. Women's Cardiovasc. Health. – 2011. – №1. – P.66-71.

## REFERENCES

1. Barinov S.V., Dolgikh V.T., Medyanikova I.V. Pathogenetically based prevention of adverse pregnancy outcomes in women with gestational coagulopathies // Vestnik RAMN. – 2014. – №5-6. – P.102-106. (in Russian)
2. Dzhoboeva E.M., Dobrokhotova Y.E. Endothelial dysfunction and hemostasis system in pregnant women at high risk. System approach to diagnostics and therapy (clinical guidelines). – Moscow: Teler, 2013. – 128 p. (in Russian)
3. Makatsaria A.D. Thrombohemorrhagic obstetric complications gynecological practice: a guide for doctors. – Moscow, 2011. – 1056 p. (in Russian)
4. Medvedev B.I., Sendyukova E.G., Sashenkov S.L. Clinical and biochemical predictors of preeclampsia // Akusherstvo I Ginekologia. – 2013. – №5. – P.30-35. (in Russian)
5. Meriakri V.S., Meriakri A.V. Factors of risk and prognosing EPH-gestosis in the 1 trimester of pregnancy // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (irkutsk). – 1997. – Vol. 11. №4. – P.26-29. (in Russian)
6. Radzinsky V.E. Obstetric aggression. – Moscow, 2011. – 688 p. (in Russian)
7. Saveliev G.M., Krasnopolskiy V.I., Strizhakov, et al. What is the classification of gestosis (preeclampsia) should adhere to the doctor in daily practice // Zhurnal Akusherstva I Zhenskikh Boleznij. – 2013. – Vol. 62. №1. – P.5-9. (in Russian)
8. Serov V.N., Baranov I.I., et al. Emergency conditions in obstetrics: a guide for doctors. – Moscow: GEOTAR-Media, 2011. – 784 p. (in Russian)
9. Sidorova I.S., Nikitin N.A. The modern view on the problem of pre-eclampsia: Arguments and Facts // Akusherstvo I Ginekologia. – 2013. – №5. – P.10-16. (in Russian)
10. Torchinov A.M., Tsakhilov S.G., Sarahova D.H., Dzhonboboeva G.N. The relevance of pre-eclampsia (preeclampsia) in modern obstetrics. Problems and solutions // Problemy reprodukcii. – 2010. – №3. – P.87-91. (in Russian)
11. Chulkov V.S., Simitsyn S.P., Vereina N.K. The course of pregnancy and childbirth, hemostasis in women with overweight and obesity // Akusherstvo I Ginekologia. – 2011. – №1. – P.22-26. (in Russian)
12. Nimer A., Maciejewski T. Levels of immunoreactive cytokines in serum of women with preeclampsia or severe pregnancy hypertension // Ginekol. Pol. – 2010. – Vol. 81. №3. – P.192-196.
13. Pinenborg R., Verduyze L., Hanssens M., Brosens I. Endovascular Trophoblast and Preeclampsia: a reassessment. Pregnancy Hypertension // Inter. J. Women's Cardiovasc. Health. – 2011. – №1. – P.66-71.

## Информация об авторах:

Савельева Ирина Вячеславовна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Омского государственного медицинского университета, e-mail: saveljeva\_iv\_omsk@mail.ru; Баринов Сергей Владимирович – д.м.н. профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Омского государственного медицинского университета, e-mail: barinov-omsk@mail.ru; Красникова Елена Петровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Омского государственного медицинского университета, e-mail: krasnikova-omsk@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета, тел. (3812) 230378, e-mail: prof\_dolgh@mail.ru.

## Information About of the Authors:

Saveljeva Irina Vjacheslavovna – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 Omsk State Medical University, tel. (89136543577), e-mail: saveljeva\_iv\_omsk@mail.ru; Barinov Sergey Vladimirovich – PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, number 2 of the Omsk State Medical University, e-mail: barinov-omsk@mail.ru; Krasnikova Helena Petrovna – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 Omsk State Medical University, tel. (89069913194), e-mail: krasnikova-omsk@mail.ru; Dolgikh Vladimir Terentevich – MD, PhD, DSc in Medicine, Honouerd Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of the Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course of State Medical University, tel. (3812) 230378, e-mail: prof\_dolgh@mail.ru

© ИВАНОВА О.Н., УСТЮЖИНА Т.В., СКОРИНОВА Т.С. – 2015  
УДК 616.345 - 008.87 - 053.4

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Ольга Николаевна Иванова, Татьяна Вячеславовна Устюжина, Татьяна Сергеевна Скоринова  
(Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (Якутск), ректор – д.п.н., проф.  
Е.И. Михайлова, кафедра педиатрии и детской хирургии, зав. – к.м.н., доц. Я.А. Мунхалова)

**Резюме.** Статья посвящена актуальной проблеме хронической болезни почек (ХБП) у детей. Обследовано 50 детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в возрасте от 7 до 14 лет в начальной стадии – СКФ 60-40 мл/мин., креатинин крови повышен до 180 мкмоль/л, а также 20 здоровых пациентов – контрольная группа. Изучен уровень остеокальцина, кальцитонина и паратгормона и исследование иммунного статуса у больных с ХПН. В результате проведенных исследований был выявлено статистически значимое увеличение уровня кальцитонина (25,8 пг/мл – у больных с ХПН, 18,1 пг/мл – у здоровых), остеокальцина (2,7 нг/мл – у больных с ХПН, 1,8 нг/мл – у здоровых) у больных с ХБП. У больных с ХБП отмечено снижение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, ХПН, остеокальцин, паратгормон, кальцитонин, иммунитет, иммуноглобулины, цитокины.

## FEATURES OF CHRONIC RENAL DISEASE IN CHILDREN

O.N. Ivanova, T.V. Ustyuzhina, T.S. Skorinova  
(Northeast Federal University named after M. K. Ammosov, Yakutsk, Russia)

**Summary.** The article is devoted to the problem of chronic kidney disease in children. The study involved 50 children with chronic renal failure at the age from 7 to 14 years, creatinine blood increased to 180 μmol/l, and 20 healthy patients as a control group. Studied osteocalcin and the level of calcitonin and of parathyroid hormone and immune status in patients with chronic renal failure. As a result of the research identified a statistically significant increase in the level of calcitonin (25,8 PG/ml in patients with chronic renal failure, 18,1 PG/ml in healthy), osteocalcin (2,7 ng/ml in patients with ESRD, 1,8 ng/ml in healthy) in patients with CKD. In patients with CKD indices of cellular and humoral immunity decreased.

**Key words:** chronic kidney disease, osteocalcin, parathormone, calcitonin, parathyroid hormone, calcitonin, immunity, immunoglobulins, cytokines.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является неизбежным исходом многих хронических заболеваний почек, до которого доживают не все. Количество больных с хронической почечной недостаточностью постоянно растет. Признаки повреждения почек или умеренное/выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ожидаются у каждого десятого в общей популяции. В мире нет значимых данных о частоте встречаемости ХБП у детей. В связи с различными темпами прогрессирования и переходом из одной стадии в другую оценка распространенности на ранних стадиях ХБП затруднена. Считается, что средняя заболеваемость терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН) до возраста 16 лет составляет 1-3 новых случая в год на 1 млн общего населения. Многие нефропатии, имея начало в детском возрасте, продолжают прогрессировать в подростковом и взрослом [1,2,3,4,5,6].

С 2002 года по инициативе NKF-K/DOQI в современной нефрологии было введено понятие ХБП (CKD – chronic renal disease) и классификация стадий ХБП. В 2003 году термин предложен также для использования в детской нефрологии. Причины выделения понятия ХБП базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почках, общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания при повреждениях органа разной этиологии и вытекающих отсюда способов первичной и вторичной профилактики.

Под ХБП следует понимать наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза. Понятие ХБП не подразумевает наличие конкретного заболевания, а лишь отражает стадию почечного поражения независимо от варианта нефропатии и её этиологии. Наличие ХБП должно устанавливаться независимо от первичного диагноза, базируясь на признаках повреждения почек и/или СКФ [7,8].

Цель исследования: изучить уровень остеокальцина, кальцитонина и паратгормона и особенности иммунного статуса у больных с хронической почечной недостаточностью.

### Материалы и методы

Обследовано 50 детей с хронической почечной недостаточностью в возрасте от 7 до 14 лет в начальной стадии – СКФ 60-40 мл/мин., креатинин крови повышен до 180 мкмоль/л, а также 20 здоровых пациентов – контрольная группа. Сравнимые группы сопоставимы по возрасту и полу. Все исследования проводились в период низких температур (зимнее время года).

Определение уровня кальцитонина, остеокальцитонина и паратгормона производилось методом ИФА. Определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов выполнялось методом проточной цитометрии на аппарате «Navios» с помощью моноклональных антител. Определение иммуноглобулинов проводилось на аппарате «Иммулайт». Уровень IL-1, IL-13, FNO, IFN в сыроворотке определяли с помощью метода ИФА, согласно инструкции прилагаемой к наборам антител.

Нормативы иммунологических показателей разработаны коллективом Иммунологической лаборатории Диагностического центра Минздрава Республики Саха (Якутия) совместно с Институтом здоровья Республики Саха (Якутия) (в табл. 1 представлен возраст детей от 0 до 7 лет).

Статистические расчеты выполнены на базе прикладных программ «SAS» и «SPSS». При анализе таблиц сопряженности (оценки корреляции признаком и оценкой значимости различий между группами) использовали критерий  $\chi^2$  (Пирсона и отношения правдоподобия)

и точный тест Фишера. Сравнения средних величин проводили однофакторным дисперсионным анализом с

Таблица 1  
Уровень кальцитонина, остеокальцина и паратгормона в крови у больных ХПН

	Здоровые	Больные с ХПН	p
Уровень кальцитонина в крови пг/мл;	18,1	25,8	<0,05
Уровень остеокальцитонина в крови нг/мл	1,8	2,7	<0,05
Уровень паратгормона в крови пг/мл	16	10,9	>0,1

помощью t-критерия Стьюдента для оценки равенства средних F-критерия Фишера для оценки равенства дисперсии. Связь между параметрами оценивали с помощью коэффициентов линейной и ранговой корреляции. Для оценки относительного риска каждого из показателей факторов риска и их отдаленных градаций, а также для отбора наиболее значимых комбинаций факторов риска использовали логистическую регрессию (универсальный анализ для каждого из рассматриваемых признаков отдельно и множественный пошаговый метод для совокупности признака).

### Результаты и обсуждение

Увеличение количества больных с хронической почечной недостаточностью в Республике Саха (Якутия) представляет актуальную проблему здравоохранения республики.

По литературным данным у больных хронической почечной недостаточностью наблюдаются явления остеопороза, снижение содержания уровня кальция и фосфора в крови [1].

В результате проведенных исследований был выявлено статистически значимое увеличение уровня кальцитонина, остеокальцитонина, паратгормона у больных с хронической почечной недостаточностью в сравнении с группой здоровых людей.

При анализе изменений иммунного статуса у детей с ХБП в сравнении с группой здоровых детей выявлено наибольшее снижение показателей Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD16+), компонентов комплемента C3 и C4, снижение В-клеточного звена CD22+. Данные изменения свидетельствуют о снижении иммунной резистентности у детей с ХБП. По литературным данным при ХБП содержание Т-лимфоцитов падает (табл. 2) [1,3,8].

Таблица 2  
Показатели иммунного статуса у детей Республики Саха (Якутия) с ХБП, M±m

Показатели %	Нормативы показателей РС (Я) для детей (n=50)	Дети с ХБП (n=20)
CD3+	52,6 ± 1,7	20,1 ± 1,02*
CD4+	26,3 ± 0,7	11,2 ± 0,7*
CD8+	22,5 ± 0,23	16,2 ± 1,0
CD16+	23,2 ± 0,54	4,6 ± 1,1*
ИРИ	1,18 ± 0,64	0,7 ± 0,02
IgA	2,34 ± 0,69	1,3 ± 0,3*
IgG	13,3 ± 0,16	9,2 ± 0,7
IgM	1,6 ± 0,03	0,9 ± 0,09
CD22+	19,8 ± 0,16	9,9 ± 1,9
C3	0,67 ± 0,12	0,20 ± 0,02*
C4	0,34 ± 0,05	0,11 ± 0,02*
ЦИК	96,8 ± 0,132	194,2 ± 1,5*

Примечания: \*p < 0,05 между нормативами и полученными показателями в каждой группе.



У детей с ХБП статистически значимо повышен уровень ЦИК и снижено содержание IFN- $\gamma$ , FNO- $\alpha$  в сравнении с группой здоровых детей. Полученные изменения свидетельствуют о снижении противовирусной защиты у детей с ХБП.

Таким образом, выявлено, что на всех стадиях ХБП у больных происходит изменение уровня калцитонина, остеокальцина и паратгормона. У всех больных с ХБП отмечается снижение показателей гуморального и клеточного иммунитета.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсут-

ствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 04.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра) // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11. №3. – С.144-233.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – Изд. 2-е. – М., 2006.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр): Российские рекомендации. – М., 2009.
4. Добронравов В.А. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы // Нефрология. – 2002. –Т. 6. №1. – С.16-22.

5. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза. Роль фактора роста фибробластов 23 и klotho // Нефрология. – 2011. – Т. 15. №4. – С.11-20.
6. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Драгунов С.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области // Нефрология. – 2004. – Т. 8. №1. – С.36-41.
7. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Драгунов С.В. и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76. №9. – С.57-61.
8. Diaz-Corte C., Fernandez-Martin J.L., et al. Effect of aluminum load on parathyroid hormone synthesis // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16. №4. – P.742-745.

## REFERENCES

1. Bikbov B.T., Tomilina N. The state of replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2007 (Analytical report based on the data of the Russian register // Nefrologiya i dialyz. – 2009. – Vol. 11. №3. – P.144-233. (in Russian)
2. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algorithms of specialized medical care to patients with diabetes mellitus. Second edition. – Moscow, 2006. (in Russian)
3. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis (IV revision): Russian recommendations. – Moscow, 2009. (in Russian)
4. Dobronravov V.A. Epidemiology of diabetic nephropathy: common and regional problems // Nefrologiya. – 2002. – Vol. 6. №1. – P.16-22. (in Russian)

5. Dobronravov V.A. Modern approach to the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism. The role of fibroblast growth factor 23 and klotho // Nefrologiya. – 2011. – Vol. 15. №4. – P.11-20. (in Russian)
6. Dobronravov V. A., Smirnov A.V., Dragunov S.V., et al. Epidemiology of chronic kidney disease in the Vologda region // Nefrologiya. – 2004. – Vol. 8. №1. – P.36-41. (in Russian)
7. Dobronravov V.A., Smirnov A.V., Dragunov S.V., et al. Epidemiology of chronic renal failure in the North-West region of Russia: towards the creation of a register of chronic renal disease // Terapevticheskij arkhiv. – 2004. – Vol. 76. №9. – P.57-61. (in Russian)
8. Diaz-Corte C., Fernandez-Martin J.L., et al. Effect of aluminum load on parathyroid hormone synthesis // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16. №4. – P.742-745.

### Информация об авторах:

Иванова Ольга Николаевна – д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской хирургии, e-mail: olgadoctor@list.ru;  
Устюжина Татьяна Вячеславовна – аспирант кафедры педиатрии и детской хирургии, e-mail: tanyachka\_82@mai.ru;  
Скоринова Татьяна Сергеевна – аспирант кафедры педиатрии и детской хирургии.

### Information About the Authors:

Ivanova Olga N. – MD, PhD, Dsc, Professor, Department of Pediatrics and pediatric surgery, e-mail: 89142906125 olgadoctor@list.ru; Ustyuzhina Tatiana V. – postgraduate student of the Department pediatrics and pediatric surgery, e-mail: tanyachka\_82@mai.ru; Skorinova Tatyana Sergeevna – postgraduate student, Department pediatrics and pediatric surgery.

© КУЛЯШОВА А.В., КАГАНОВА Т.И. – 2015  
УДК 616-053.2

## ДИАГНОСТИКА АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ В САМАРЕ

Алла Валерьевна Куляшова<sup>1</sup>, Татьяна Ивановна Каганова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Самарская городская детская клиническая больница №1 имени Н.Н. Ивановой, гл. врач – О.О. Галахова;  
<sup>2</sup>Самарский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАН Г.П. Котельников, кафедра педиатрии ИПО, зав. – д.м.н., проф. Т.И. Каганова)

**Резюме.** На первом этапе исследования оценивалась частота абдоминального ожирения (АО) у 960 городских школьников 11-17 лет. Частота абдоминального ожирения по критерию ОТ $\geq$ 90-го перцентиля (ПЦ) для возраста и пола составила 33,7% в общей группе без значимой разницы между мальчиками и девочками (31,7% против 35,8%). Частота АО по критерию ОТ/рост с пороговым значением  $\geq$ 0,5 для обоих полов составила 11,0% в общей группе

и была значимо выше у мальчиков, чем у девочек (14,1% против 7,9%). На втором этапе у детей с  $OT \geq 90$  ПЦ были статистически значимо выше систолическое и диастолическое артериальное давление, уровень триглицеридов, инсулина, индекса НОМАIR и ниже уровень ЛПВП по сравнению с группой контроля  $OT < 90$ -го ПЦ. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте АО у городских детей школьного возраста и высокий риск формирования метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** дети, объем талии, абдоминальное ожирение, индекс объема талии к росту, Самара.

**DIAGNOSTICS OF ABDOMINAL OBESITY AND ITS COMPLICATIONS  
AMONG SCHOOLCHILDREN OF SAMARA CITY**

A.V. Kuliashova<sup>1</sup>, T.I. Kaganova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samara Municipal Children's Clinical Hospital 1, named after N.N. Ivanova;

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Russia)

**Summary.** Stage 1 of the study was designed to estimate the incidence of abdominal obesity among 960 schoolchildren aged between 11 and 17 years using the percentile tables for the waist circumference (WC) in the children's population of the United Kingdom and from the WC/height ratio that makes it possible to identify children at the highest risk of metabolic disturbances. The incidence of abdominal obesity based on the criterion of  $WC \geq 90^{\text{th}}$  percentile (PC) for the age and the sex was estimated to be 33,7% for the entire group in the absence of significant difference between boys and girls (37,7% vs 35,8%). The incidence of abdominal obesity based on the criterion of WC/height ratio with a threshold value of  $\geq 0,5$  amounted to 11,0% for both sexes in the entire group; it was significantly higher in the boys than in the girls (14,1% vs 7,9%). At the second stage of the study, the group of the children having  $WC > 90^{\text{th}}$  PC show significantly higher systolic and diastolic arterial blood pressure, blood triglyceride and insulin levels and HOMAIR index but lower HDL levels than control patient with  $WC < 90^{\text{th}}$  PC. The results of the study show the high incidence of abdominal obesity among schoolchildren residing in large cities. Moreover, such children tend to develop metabolic disturbances and are at risk of cardiovascular diseases.

**Key words:** children, waist circumference, abdominal obesity, waist circumference to height ratio, Samara.

Распространенность ожирения, в том числе абдоминального типа, среди детей и подростков постоянно увеличивается [14]. Общеизвестным критерием для диагностики избыточной массы тела и ожирения у детей является индекс массы тела (ИМТ). Однако при использовании показателей роста и массы тела (ИМТ и соотношение масса/рост) может иметь место недооценка ожирения у детей и подростков [10]. ИМТ не позволяет различать массу жировой и нежировой тканей, а также не дает информации о распределении жировой ткани. Значение ИМТ у детей больше ассоциируется с содержанием подкожного жира, а значение объема талии (ОТ) является индикатором абдоминального ожирения [3].

ОТ считается высокочувствительным и специфическим индикатором отложения жировой ткани в верхней половине туловища у детей [12]. МРТ подтверждает, что ОТ у детей является надежным маркером висцеральной жировой ткани [3]. Известно, что у детей и взрослых избыточное отложение жировой ткани в верхней половине туловища и по центральному типу ассоциируется с повышенным риском метаболических нарушений, которые сопровождаются дислипидемией и гиперинсулинемией. ОТ у детей является также независимым прогностическим фактором развития инсулинорезистентности (ИР); уровни липидов и инсулина сыворотки крови коррелируют с показателями ОТ [6,7].

Абдоминальное ожирение диагностируется при значении  $OT \geq 90$  перцентиля (ПЦ) для возраста и пола. Это пороговое значение ОТ широко используется для диагностики метаболического синдрома у детей, в том числе по критериям IDF (2007) [4,13,16].

Вторым индексом, который чаще применяется у взрослых для диагностики абдоминального ожирения, является отношение ОТ к росту ( $OT/рост$ ). Данный индекс предложен и для верификации детей с высоким риском метаболических и кардиоваскулярных нарушений [9]. Абдоминальное ожирение диагностируется у детей и подростков при индексе  $OT/рост \geq 0,5$  для обоих полов независимо от возраста [2]. Преимущество индекса  $OT/рост$  заключается в отсутствии необходимости возрастных и половых перцентилей объема талии и роста.

Индекс объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ) является менее специфичным по сравнению с ОТ в отношении абдоминального ожирения у детей и подростков [12]. Он может применяться у подростков старше 15 лет, где критерием абдоминального ожирения считается  $OT/ОБ > 0,8$  у девочек и  $> 0,9$  у мальчиков.

Цель исследования – изучить распространенность и проблемы диагностики абдоминального ожирения у детей школьного возраста г. Самара, а также выявить ассоциированные с ним метаболические нарушения.

**Материалы и методы**

В рамках данной работы всего было обследовано 960 детей и подростков (от 11 до 17 лет 11 мес.) г.о. Самара. Были обследованы ученики трех случайным образом выбранных школ г.о. Самара (рис. 1).

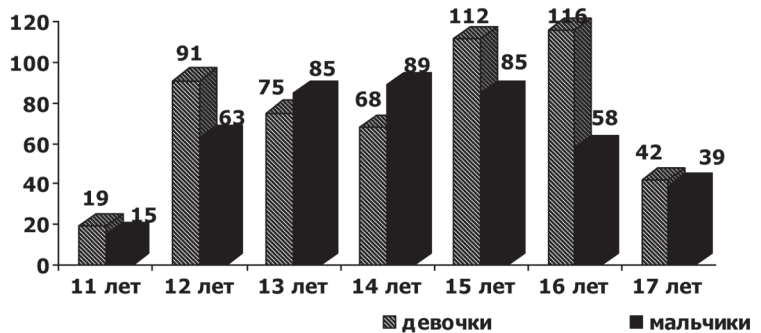


Рис. 1. Распределение подростков по возрасту и полу (амбулаторно).

На втором этапе проводили антропометрическое клиническое и биохимическое исследования 100 детей 11-17 лет г. Самара с различной степенью ожирения, поступавших на обследование и лечение в областной эндокринологический центр на базе ГБУЗСО СГКБ №1 имени Н.Н. Ивановой г.о. Самара (табл. 1).

Таблица 1

Распределение по полу и возрасту, чел.

Пол	Всего	11 лет	12 лет	13 лет	14 лет	15 лет	16 лет	17 лет
Мальчики	59	14	10	7	8	3	5	4
Девочки	41	5	6	3	8	6	5	2

Проведены антропометрические исследования, ко-

торые осуществлялись в первую половину дня, а также комплексное клинично-инструментальное обследование.

Артериальное давление (АД) измеряли у детей на обеих руках, сидя, спустя 5 минут отдыха; определяли среднее систолическое (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД). Забор крови проводили натощак после ночного голодания. Биохимический анализа сыворотки выполнялся стандартизованным ферментативным методом, и включал определение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов (ТГ), глюкозы. Инсулин определяли иммунорадиометрическим методом.

Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле (кг)/рост (м<sup>2</sup>). Для классификации категории массы тела использовали таблицу сигмальных отклонений ИМТ CDC (The centers for Disease Control and prevention, США). Нормальным считали ИМТ между 15-м и 85-м перцентилем, при ИМТ от 85 до 95-го перцентиле – оценивали как избыточную, свыше 95-го перцентиле – как ожирение [14].

между референтной таблицей ОТ Великобритании и референтными таблицами ИМТ по выявлению избыточной массы тела и ожирения, где значения критерия Каппа 0,81-1,00 принимались как отличная (точная) согласованность, 0,61-0,80 как хорошая (значимая) и 0,40-0,60 как умеренная согласованность. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 16.0 (SPSS, Чикаго, США).

## Результаты и обсуждение

На первом этапе проводили анализ антропометрических показателей у 960 школьников. Средний возраст детей составил 14,78±1,89 года, среди них были 523 (54%) девочки и 437 (46%) мальчиков. Мальчики и девочки значимо не различались по возрасту, росту, массе тела, ИМТ и ОБ. Мальчики имели более высокие показатели SD ИМТ, ОТ, индексов ОТ/ОБ и рост/ОТ по сравнению с девочками.

Распространенность абдоминального ожирения по критерию ОТ≥90-го ПЦ составила 33,7% в общей группе (у мальчиков несколько ниже, чем у девочек – 30,7% против 35,8% (p=0,131)). Частота избыточной массы тела (вместе с ожирением) составила по таблицам ВОЗ SD, 2007 – 28,6% в общей группе (31,8% у мальчиков против 25,5% у девочек); в обоих случаях частота избыточной массы тела среди мальчиков была статистически значимо выше, чем среди девочек (p≥0,044 и p<0,001 соответственно). Частота абдоминального ожирения по критерию ОТ≥90-го ПЦ не отличалась от частоты избыточной массы тела (вместе с ожирением) по таблицам ВОЗ (p=0,260) и была выше, чем по таблицам ИМТ ВОЗ SD (p=0,044) (рис. 2).

Частота абдоминального ожирения по критерию ОТ/рост с пороговым значением ≥0,5 для обоих полов составила 11,0% в общей группе и была значимо выше у мальчиков, чем у девочек (14,1% против 7,9%).

На втором этапе были обследованы 100 детей, средний возраст которых составил 13,95±1,09 года. В группу с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ>+1 SD ВОЗ, 2007) вошел 100 детей (59 мальчиков и 41

Таблица 2  
Процентили объема талии в зависимости от пола и возраста детской популяции Великобритании [11]

Пол	Возраст, лет	Процентиль							
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	
мальчики	11+	51,9	53,6	56,6	60,2	64,1	67,9	70,4	
	12+	53,1	55,0	58,4	62,3	66,4	70,4	72,9	
	13+	54,8	56,9	60,4	64,6	69,0	73,1	75,7	
	14+	56,9	59,2	62,6	67,0	71,6	76,1	78,9	
	15+	59,0	61,1	64,8	69,3	74,2	79,0	82,0	
	16+	61,2	63,3	67,0	71,6	76,7	81,8	85,2	
девочки	11+	52,0	53,2	55,4	58,2	61,6	65,4	68,1	
	12+	53,6	54,8	57,1	60,0	63,5	67,3	70,5	
	13+	55,2	56,4	58,7	61,7	65,3	69,1	71,8	
	14+	56,5	57,8	60,2	63,2	66,8	70,6	73,2	
	15+	57,6	58,9	61,3	64,4	67,9	71,7	74,3	
	16+	58,4	59,8	62,2	65,3	68,8	72,6	75,6	

Примечание: Указаны возрастные показатели с 11 до 16 лет, учитывая возраст исследуемых в данной работе.

Для диагностики абдоминального ожирения пользовались процентильные таблицы ОТ педиатрической популяции Великобритании 5-16 лет [11] с критерием ОТ≥90-го ПЦ в зависимости пола и возраста, а также индекс ОТ/рост с пороговым значением 0,5 и более для обоих полов (табл. 2).

Индивидуальные процентили ИМТ и ОТ с учетом возраста и пола ребенка вычислялись с помощью метода линейной аппроксимации на основании опубликованных референтных таблиц [8]. Индивидуальные показатели стандартного отклонения вычислялись по методу Cole [1]:  $z(x) = ((x/M)^L - 1) / SL$ , где  $x$  – значение ИМТ,  $L$  – степень в преобразовании Бокей-Кокса,  $M$  – медиана,  $S$  – коэффициент стандартного отклонения. Значения  $L, M, S$  выбирались из таблиц ВОЗ в соответствии с возрастом и полом ребенка [15].

О наличии инсулинорезистентности (ИР) можно судить по соотношению уровней глюкозы и инсулина натощак. Значение индекса выше 2,77 свидетельствует об ИР.

Сравнение частоты встречаемости избыточной массы и ожирения и абдоминального ожирения между полами проводилось с помощью теста хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для определения взаимосвязи показателей использовали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) при нормальном распределении и Спирмена ( $r_s$ ) при распределении, отличном от нормального. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Критерий Каппа-Кохена использовался для определения уровня согласованности

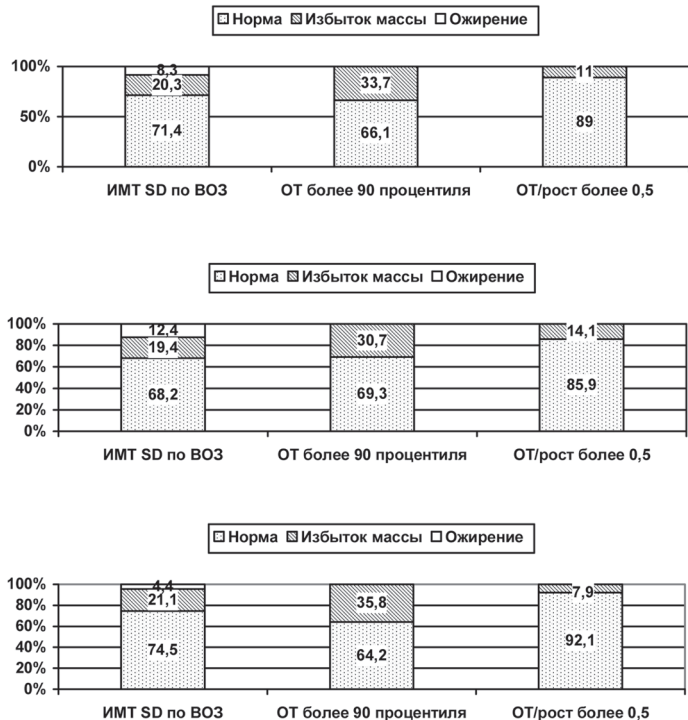


Рис. 2. Сравнение частоты избыточной массы тела и ожирения и абдоминального ожирения по разным критериям: А – в общей группе, Б – мальчики, В – девочки.



девочка). Девочки были значимо выше мальчиков, что связано с более ранним началом полового развития у девочек (табл. 3). Другие антропометрические показатели, возраст и уровни ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, инсулина, НОМАIR значимо не отличались между полами.

Антропометрические и биохимические показатели детей, обследованных на втором этапе

Показатель	Всего (n=100)	Мальчики (n=59)	Девочки (n=41)	p
Возраст, годы	14,95±2,09	13,73±1,06	14,19±0,99	0,058
Рост, см	163,55±8,50	166,08±9,1	151,22±7,05	0,006
Масса тела, кг	67,87±12,46	68,59±4,56	59,33±8,9	0,092
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,47±4,18	21,19±1,34	21,78±1,57	0,539
SD ИМТ	1,67 (0,15; 2,43)	1,98 (0,24; 2,57)	1,64 (0,12; 2,19)	0,329
ОТ, см	81,3±11,27	80,9±10,7	77,5±11,94	0,548
ОБ, см	87,37±9,57	85,34±7,9	86,57±7,8	0,490
Индекс ОТ/рост	0,48±0,07	0,48±0,07	0,48±0,07	0,065
Индекс ОТ/ОБ	0,83	0,85±0,06	0,83±0,06	0,080
САД, мм рт.ст.	113 (90; 131)	116,19±8,9	110±9,11	0,439
ДАД, мм рт.ст.	75 (65;95)	71±5,87	66±7,71	0,442
Общий ХС, ммоль/л	4,48±0,88	4,42±0,68	4,42±0,77	0,856
ХСЛПНП, ммоль/л	2,71 ±0,73	2,41±0,72	2,35±0,75	0,694
ХСЛПВП, ммоль/л	1,38±0,26	1,35±0,17	0,80 ±0,12	0,323
ТГ, ммоль/л	0,80 (0,5; 1,2)	0,7 (0,5; 1,15)	0,9 (0,6; 1,23)	0,090
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,5;5,7)	5,08±0,87	5,06±0,77	0,889
Инсулин н/т, мкЕД/мл	9,76 (7,29; 9,76)	8,91 (5,95; 12,92)	11,19 (7,96; 4,46)	0,061
НОМАIR	2, 24 (1,59; 3,12)	2,06 (1,34; 2,99)	2,48 (1,88; 3,74)	0,071

Группы с ОТ < 0-го ПЦ и ОТ ≥ 90-го ПЦ не отличались по возрасту и росту, уровню общего ХС, ЛПНП и глюкозы. Однако другие антропометрические индексы (масса тела, ИМТ, SD ИМТ, ОТ, ОБ, индексы ОТ/рост, ОТ/ОБ), а также САД, ДАД, ТГ, уровни инсулина, индекс НОМАIR оказались значимо выше в группе с ОТ ≥ 90-го ПЦ, а уровень ЛПВП ниже (табл. 4).

Таблица 4

Антропометрические и биохимические показатели детей с ОТ < 0-го и ОТ ≥ 90-го процентилей

Показатель	ОТ < 90-го ПЦ (n=66)	ОТ ≥ 90-го ПЦ (n=34)	p
Возраст, годы	13,83±1,01	13,91±0,98	0,541
Рост, см	163,06±9,1	169,22±7,04	0,108
Масса тела, кг	52,59±4,56	79,38±8,9	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,19±1,34	24,78±1,57	<0,001
SD ИМТ	-0,11±0,83	2,12±0,63	<0,001
ОТ, см	67,5±7,94	78,9±10,7	<0,001
ОБ, см	89,34±7,9	96,57±7,8	<0,001
Индекс ОТ/рост	0,48±0,06	0,58±0,07	<0,001
Индекс ОТ/ОБ	0,79±0,06	0,89 ±0,06	<0,001
САД, мм рт.ст.	110,09±6,9	119±9,11	0,008
ДАД, мм рт.ст.	68±5,87	76±7,71	0,003
Общий ХС, ммоль/л	4,42±0,58	4,52±0,77	0,792
ХСЛПНП, ммоль/л	2,46±0,72	2,85±0,75	0,773
ХСЛПВП, ммоль/л	1,55±0,17	1,18 ±0,12	0,001
ТГ, ммоль/л	0,60 (0,5; 1,15)	0,90 (0,6; 1,23)	0,003
Глюкоза, ммоль/л	5,18±0,67	5,09±0,77	0,350
Инсулин н/т, мкЕД/мл	8,11±2,12	13,19 (9,96; 17,76)	<0,001
НОМАIR	1,79±0,72	2,88 (1,94; 3,94)	<0,001

Индекс ОТ/рост положительно коррелировал с ИМТ ( $r=0,936$ ,  $p < 0,001$ ), SD ИМТ ( $r=0,956$ ,  $p < 0,001$ ), с САД и ДАД ( $r_s=0,379$ ,  $p=0,001$  и  $r_s=0,398$ ,  $p=0,001$  соответственно), уровнем инсулина ( $r_s=0,529$ ,  $p=0,001$ ), с НОМАIR ( $r=0,464$ ,  $p < 0,001$ ), ТГ ( $r_s=0,355$ ,  $p=0,001$ ) и отрицательная – с уровнем холестерина ЛПВП ( $r_s = -0,317$ ,  $p=0,001$ ).

Индекс ОТ/ОБ обнаруживал более слабую положительную корреляцию с ИМТ ( $r=0,678$ ,  $p < 0,001$ ), SD ИМТ ( $r=0,751$ ,  $p < 0,001$ ), с САД и ДАД ( $r=0,237$ ,  $p=0,035$  и  $r_s=0,249$ ,  $p=0,027$  соответственно), уровнем инсулина ( $r=0,392$ ,  $p < 0,001$ ), с НОМАIR ( $r_s=0,357$ ,  $p=0,001$ ), ТГ ( $r_s=0,337$ ,  $p=0,001$ ) и отрицательная – с уровнем холестерина ЛПВП ( $r_s = -0,256$ ,  $p=0,023$ ).

В настоящем исследовании у детей с абдоминальным

ожирением (ОТ ≥ 90-го ПЦ) был значимо выше уровень факторов риска метаболических нарушений и инсулинорезистентности (ТГ, инсулин, НОМАIR) и ниже уровень холестерина ЛПВП; другие факторы риска ССЗ (САД и ДАД) также были выше в группе с абдоминальным ожирением. Таким образом, даже у детей школьного возраста с абдоминальным ожирением уже проявляются факторы риска ССЗ, присущие взрослой популяции.

Таблица 3

Индекс ОТ/рост все чаще применяется для диагностики абдоминального ожирения у детей и взрослых. М. Нага и соавт. [5] показали, что этот индекс является наиболее важным прогностическим фактором риска ССЗ у японских школьников 9-13 лет, и что единое пороговое значение этого индекса может использоваться независимо от возраста и пола. Только у детей в возрасте 2-5 лет использование порогового значения ОТ/рост выше 0,5 может приводить к значительной переоценке частоты абдоминального ожирения [8].

По нашим данным, частота ожирения по индексу ОТ/рост ≥ 0,5 меньше по отношению к частоте ожирения по критерию ОТ более 90 процентилей, и может быть объяснено различием пороговых значений 90-го ПЦ роста для детей различием применяемых таблиц. Но, очевидно, что индекс ОТ/рост более тесно связан с риском развития ССЗ.

Несмотря на высокую корреляцию между показателями ИМТ и ОТ, встречаются случаи их неполного соответствия. Индекс ОТ/ОБ не рекомендуется использовать для выявления абдоминального ожирения у детей и подростков, поскольку он является менее специфичным, чем показатели ОТ [12].

Таким образом, настоящее исследование впервые оценило распространенность абдоминального ожирения у детей г.о. Самара. Было продемонстрировано, что индекс ОТ/рост более тесно связан с риском развития ССЗ у детей, чем ИМТ, и может использоваться дополнительно или отдельно от ИМТ и ОТ [5]. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности абдоминального ожирения у детей: около трети детей школьного возраста городской популяции имеет ОТ выше 90-го процентилей, что делает актуальной проблему разработки референтных процентильных таблиц ОТ для детской популяции Самарской области. До разработки собственных референтных таблиц ОТ референтные таблицы ОТ Великобритании могут использоваться при обследовании популяции детей для диагностики абдоминального ожирения. Индекс ОТ/рост вместе с ИМТ и ОТ может использоваться для выявления детей и подростков с высоким риском метаболических нарушений. У детей школьного возраста с абдоминальным ожирением формируются метаболические нарушения и факторы риска ССЗ (значимо выше уровень инсулина, НОМАIR, ТГ, САД и ДАД и ниже уровень холестерина ЛПВП, чем у детей с ОТ < 90-го ПЦ, что требует проведения ранних профилактических мероприятий в данной возрастной группе.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 30.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.И., Бобков В.В., Монастырный П.И. Вычислительные методы. – М., 1976. – 304 с.
2. Ashwell M., Cole T.J., Dixon A.K. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat // *BMJ*. – 1996. – Vol. 313. – P.559-560.
3. Brambilla P., Bedogni G., Moreno L.A., et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2006. – Vol. 30. – P.23-30.
4. Cook S., Weitzman M., Auinger P., et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-994 // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2003. – Vol. 157. – P.821-827.
5. Hara M., Saitou E., Iwata F., et al. Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese schoolchildren // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2002. – №9. – P.127-132.
6. Hirschler V., Aranda C., Calcagno M de L., et al. Can waist circumference identify children with metabolic syndrome? // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2005. – Vol. 159. – P.740-744.
7. Lee S., Bacha F., Gungor N., Arslanian S.A. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youth // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 148. – P.188-194.
8. Li C., Ford E.S., Mokdad A.H., Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118. – P.1390-1398.
9. Maffei C., Banzato C., Talamini G. Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 152. – P.207-213.
10. McCarthy H.D., Ellis S.M., Cole T.J. Central overweight and obesity in British youth aged 11 – 16 years: cross sectional surveys of waist circumference // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326. – P.624.
11. McCarthy H.D., Jarrett K.V., Crawly H.F. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 years // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 55. – P.902-907.
12. Taylor R.W., Jones I.E., Williams S.M., Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and conicity index as screening as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 years // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72. – P.490-495.
13. Weiss R., Dziura J., Burgest T.S., et al. Metabolic syndrome in children and adolescents // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P.2362-2374.
14. WHO Multicentre Growth References Study Group WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age // *Acta. Paediatr.* – 2006. – Vol. 450. Suppl. – P.76-85.
15. [www.who.int/childgrowth](http://www.who.int/childgrowth).
16. Zimmet P., Albert K.G., Kaufman F., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report // *Pediatr. Diabetes*. – 2007. – №8. – P.299-306.

## REFERENCES

1. Krilov V.I., Bobkov V.V., Monastirsky P.I. Computing methods. – Moscow, 1976. – 304 p. (in Russian)
2. Ashwell M., Cole T.J., Dixon A.K. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat // *BMJ*. – 1996. – Vol. 313. – P.559-560.
3. Brambilla P., Bedogni G., Moreno L.A., et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2006. – Vol. 30. – P.23-30.
4. Cook S., Weitzman M., Auinger P., et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-994 // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2003. – Vol. 157. – P.821-827.
5. Hara M., Saitou E., Iwata F., et al. Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese schoolchildren // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2002. – №9. – P.127-132.
6. Hirschler V., Aranda C., Calcagno M de L., et al. Can waist circumference identify children with metabolic syndrome? // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2005. – Vol. 159. – P.740-744.
7. Lee S., Bacha F., Gungor N., Arslanian S.A. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youth // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 148. – P.188-194.
8. Li C., Ford E.S., Mokdad A.H., Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118. – P.1390-1398.
9. Maffei C., Banzato C., Talamini G. Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 152. – P.207-213.
10. McCarthy H.D., Ellis S.M., Cole T.J. Central overweight and obesity in British youth aged 11 – 16 years: cross sectional surveys of waist circumference // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326. – P.624.
11. McCarthy H.D., Jarrett K.V., Crawly H.F. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 years // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 55. – P.902-907.
12. Taylor R.W., Jones I.E., Williams S.M., Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and conicity index as screening as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 years // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72. – P.490-495.
13. Weiss R., Dziura J., Burgest T.S., et al. Metabolic syndrome in children and adolescents // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P.2362-2374.
14. WHO Multicentre Growth References Study Group WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age // *Acta. Paediatr.* – 2006. – Vol. 450. Suppl. – P.76-85.
15. [www.who.int/childgrowth](http://www.who.int/childgrowth).
16. Zimmet P., Albert K.G., Kaufman F., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report // *Pediatr. Diabetes*. – 2007. – №8. – P.299-306.

## Информация об авторах:

Куляшова Алла Валерьевна – врач-детский эндокринолог, e-mail: raffertti@mail.ru; Каганова Татьяна Ивановна – заведующая кафедрой педиатрии ИПО СамГМУ, профессор д.м.н., e-mail: zmeelud@mail.ru.

## Information About the Authors:

Kuliashova Alla V. – children endocrinologist, e-mail: raffertti@mail.ru; Kaganova Tatiana I., Professor, Chairman of the IPO Pediatrics Department, Samara State Medical University, e-mail: zmeelud@mail.ru.

© МАРУЕВА Н.А., ШНАЙДЕР Н.А., ШУЛЬМИН А.В., ШИРШОВ Ю.А., ГОЛЬТВАНИЦА Г.А., КРИЦКАЯ Ю.А. – 2015  
УДК 616.831.31-009.24-053.2-08

СТРУКТУРА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ РЕМИССИИ ПРИСТУПОВ  
У ДЕТЕЙ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

Наталья Александровна Маруева<sup>1,2</sup>, Наталья Алексеевна Шнайдер<sup>3</sup>, Андрей Владимирович Шульмин<sup>3</sup>,  
Юрий Александрович Ширишов<sup>2</sup>, Галина Анатольевна Гольтваница<sup>1</sup>, Юлия Анатольевна Крицкая<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Краевая детская клиническая больница, Чита, гл. врач – В.В. Комаров, краевой противоэпилептический центр, зав. – к.м.н. Г.А. Гольтваница; <sup>2</sup>Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин; <sup>3</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, <sup>4</sup>Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина г. Солнечногорск, гл. врач – С.А. Оприщенко)

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ данных регистра пациентов с эпилепсией Забайкальского Краевого противоэпилептического центра за период 2008-2014 гг. Частота случаев достижения ремиссии приступов при эпилепсии у детей в Забайкальском крае статистически значимо увеличилась с 21,79% (2008 г.) до 31,29% (2014 г.). Продолжительность ремиссии весь период наблюдения в большинстве случаев составляла более 1 года с тенденцией к увеличению (с 68,1% до 78,7%). Среди детей с ремиссией приступов преобладают жители г. Читы над проживающими в районах Забайкальского края. Структура эпилепсии среди пациентов с ремиссией представлена преобладанием идиопатических форм над симптоматическими, и генерализованных над фокальными. В большинстве случаев ремиссия достигнута на фоне приема вальпроатов и карбамазепина реже других антиэпилептических препаратов (АЭП). С 2008 по 2014 гг. зарегистрировано статистически значимое увеличение частоты случаев сохранения ремиссии после отмены АЭП (с 27,61% до 36,93%).

**Ключевые слова:** эпилепсия, ремиссия, дети, Забайкальский край.

### STRUCTURE AND PHARMACOTHERAPY OF EPILEPSY IN SEIZURES REMISSION IN CHILDREN IN TRANS-BAIKAL REGION

N.A. Marueva<sup>1,2</sup>, N.A. Shnaider<sup>3</sup>, A.V. Shulmin<sup>3</sup>, Yu.A. Shirshov<sup>2</sup>, G.A. Goltvanitsa<sup>1</sup>, U.A. Kritskaya<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Regional Children Clinical Hospital, Antiepileptic Regional Centre in Trans-Baikal Territory, Chita; <sup>2</sup>Chita State Medical Academy; <sup>3</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; <sup>4</sup>Tuberculosis Hospital named after A.E. Rabukhin, Solnechnogorsk, Russia)

**Summary.** The registered data of pediatric patients with epilepsy were analysed in Regional Antiepileptic Centre during 2008-2014. The incidence of seizure remissions in children with epilepsy in Trans-Baikal region significantly increased from 21,79% in 2008 to 31,29% in 2014. In most cases the duration of remissions was more than a year during the whole period of the following-ups and increased from 68,1% to 78,7%. Most of the children with remission were Chita residents. The structure of epilepsy in patients with remission is characterized by the predominance of idiopathic forms over symptomatic ones; generalized forms prevailed over focal ones. In most cases remission is reached by less intake of valproate (VPA) and carbamazepine in comparison with other antiepileptic agents (AEA). The increase in incidence of remission maintenance after AEA withdrawal was registered from 27,61% to 36,93% during 2008-2014.

**Key words:** epilepsy, remission, children, Trans-Baikal region.

Эпилепсия является одной из наиболее распространенных болезней нервной системы. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в мире 50 млн. людей с эпилепсией, примерно 2 или 3 млн. новых случая каждый год [18,19].

По определению комиссии ИАЕ, хорошим ответом на лечение при эпилепсии считается отсутствие приступов в течение периода, который в 3 раза дольше максимального межприступного интервала до лечения, или 12 месяцев [13]. Согласно обобщенным литературным данным, применение всего арсенала современной терапии позволяет полностью купировать приступы примерно у 55-70% пациентов [1,2,3,4,6,7,8,9,10,11,14,16,17].

Цель исследования: изучение структуры и фармакотерапии эпилепсии у детей с ремиссией приступов в Забайкальском крае.

#### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ГУЗ КДКБ г. Чита (главный врач – В.В. Комаров) Краевого противоэпилептического центра (КПЭЦ) (руководитель – к.м.н. Г.А. Гольтваница). Исследование одобрено локальной этической комиссией при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 15, 16.09.2010 г.). Работа проведена совместно с коллегами ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России в рамках комплексных исследований по теме: 210-16 «Эпидемиологические, генетические, нейрофизиологические аспекты заболеваний центральной, периферической, вегетативной нервной системы и превентивная медицина» (руководитель – д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер), номер гос. регистрации 0120.0807480.

Нами проведен ретроспективный анализ данных регистра пациентов с эпилепсией и судорожными

синдромами детского возраста Забайкальского КПЭЦ за период 2004-2014 гг. Объект исследования – совокупность детей (возраст до 18 лет), страдающих эпилепсией с ремиссией приступов, проживающих на территории Забайкальского края. Единица исследования – ребенок с эпилепсией с ремиссией приступов по данным регистра пациентов КПЭЦ.

Критерии включения в исследование: 1) дети с эпилепсией с ремиссией приступов мужского и женского пола любой национальности за период 2008-2014 гг.; 2) регистрация на территории

Таблица 1  
Распределение детей с эпилепсией с ремиссией приступов по полу

год	девочки		мальчики		итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2008	83	50,92	80	49,08	163	100,0
2009	122	50,62	119	49,38	241	100,0
2010	154	52,92	137	47,08	291	100,0
2011	145	53,11	128	46,87	273	100,0
2012	167	51,54	157	48,46	324	100,0
2013	163	50,0	163	50,0	326	100,0
2014	182	51,71	170	48,24	352	100,0

Забайкальского края. Критерии исключения: 1) возраст старше 18 лет; 2) отсутствие регистрации на территории

Таблица 2  
Распространенность частоты случаев ремиссии приступов у детей с эпилепсией в зависимости от места проживания в Забайкальском крае

год	детское население		дети с эпилепсией с ремиссией приступов			
	г.Чита	районы	г. Чита		районы	
			абс.	на 1000	абс.	на 1000
2008	64290	201407	51	0,79	112	0,56
2009	64993	197430	73	1,12	168	0,85
2010	66277	195344	83	1,25	208	1,07
2011	66064	190907	70	1,06	203	1,06
2012	66390	191911	89	1,34	235	1,23
2013	67641	192533	86	1,27	240	1,25
2014	69118	192705	104	1,51	248	1,29



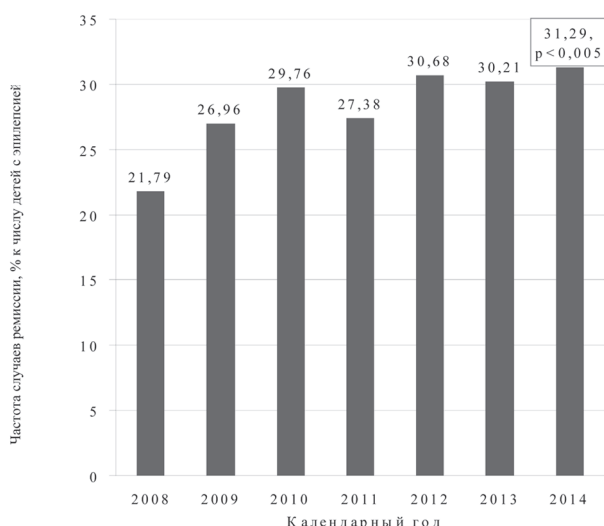


Рис. 1. Динамика частоты случаев ремиссии у детей с эпилепсией в Забайкальском крае в 2008-2014 гг.

Забайкальского края; 3) дети с эпилепсией без ремиссии приступов.

Распределение детей по полу отражено в таблице 1.

Распространенность эпилепсии с ремиссией приступов (на 1000 детского населения) в зависимости от места проживания пациентов представлена в таблице 2.

Описательная статистика для количественных признаков представлена в виде абсолютных значений, интенсивных и экстенсивных коэффициентов.

### Результаты и обсуждение

За период 2008-2014 гг. не зарегистрировано гендерных различий частоты случаев достижения ремиссии. Среди девочек отмечена тенденция к незначительному увеличению частоты случаев достижения ремиссии, и к снижению среди мальчиков, соотношение по полу составило 1:1 в 2008 г. и 1:1,1 в 2014 г. (табл. 1).

Распространенность достижения ремиссии (на 1000 детского населения) весь период наблюдения преобладала среди жителей г. Читы. С 2008 г. произошло увеличение распространенности как среди детей, проживающих в г. Чите (от 0,79 до 1,51 на 1000), так и в районах Забайкальского края (от 0,56 до 1,29 на 1000) (табл. 2).

Частота случаев достижения ремиссии у детей с эпилепсией в Забайкальском крае с 2008 по 2014 гг. увеличилась в 1,4 раза (с 31,79 до 31,29%,  $p < 0,005$ ) (рис. 1).

В большинстве случаев преобладала ремиссия про-

должительностью один год и более (рис. 2). С 2008 по 2014 г. выявлен статистически значимый рост частоты случаев ремиссии один год и более – в 1,2 раза (с 68,1 до 78,7%,  $p < 0,025$ ), и снижение в 1,5 раза – продолжительностью менее одного года (с 31,9 до 21,31%,  $p < 0,025$ ).

С 2008 по 2010 гг. среди детей с ремиссией преобладали идиопатические формы эпилепсий, в последующие

Таблица 3

Структура форм эпилепсии по этиологии среди детей с ремиссией приступов за 2008-2014 гг.

год	идиопатические		симптоматические и (или) криптогенные		итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2008	92	56,44	71	43,56	163	100,0
2009	135	56,02	106	43,98	241	100,0
2010	145	49,83	146	50,17	291	100,0
2011	120	43,96	153	56,04	273	100,0
2012	152	46,91	172	53,09	324	100,0
2013	155	47,55	171	52,45	326	100,0

годы зарегистрировано незначительное преобладание симптоматических и (или) криптогенных форм (табл. 3). Частота случаев идиопатических форм с 2008 по 2014 гг. статистически значимо снизилась в 1,2 раза (с 56,44 до 48,86% соответственно,  $p < 0,001$ ) и увеличилась в 1,2 раза симптоматических и (или) криптогенных с 43,56 до 51,14%.

Таблица 4

Структура форм эпилепсии по локализации среди детей с ремиссией приступов за 2008-2014 гг.

год	генерализованные		фокальные		неуточненные		итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2008	105	64,42	57	34,97	1	0,61	163	100,0
2009	146	60,58	94	39,0	1	0,42	241	100,0
2010	169	58,08	121	41,58	1	0,34	291	100,0
2011	154	56,41	116	42,49	3	1,1	273	100,0
2012	175	54,01	148	45,68	1	0,31	324	100,0
2013	177	54,3	148	45,4	1	0,31	326	100,0
2014	189	53,69	162	46,02	1	0,28	352	100,0

Большинство детей с эпилепсией, находящихся в ремиссии, получают АЭП (рис. 3). С 2008 по 2014 гг. частота случаев приема АЭП среди больных в ремиссии статистически значимо снизилась в 1,8 раза (с 63,07 до 36,93% соответственно,  $p < 0,05$ ). Одновременно произошло статистически значимое увеличение случаев отмены АЭП у детей с ремиссией – в 1,3 раза (с 27,61% в 2008 г. до 36,93% в 2014 г.,  $p < 0,05$ ).

Наиболее часто ремиссия приступов достигалась на фоне приема вальпроатов, реже других АЭП (табл. 5). За период наблюдения зарегистрировано статистически значимое снижение частоты случаев ремиссии при приеме вальпроатов – в 1,3 раза (с 61,02% в 2008 г. до 45,74% в 2014 г.,  $p < 0,05$ ), карбамазепина – в 2,7 раза (с 39,8 до 14,7% соответственно,  $p < 0,005$ ).

Таким образом, по данным регистра КПЭЦ Забайкальского края с 2008 по 2014 гг. частота случаев достижения ремиссии приступов при эпилепсии статистически значимо увеличилась с преобладанием продолжительности ремиссии 1 год и более.

Не зарегистрировано гендерных отличий частоты случаев достижения ремиссии. Распространенность достижения ремиссии (на 1000 детского населения) весь период наблюдения преобладала среди жителей г. Читы по сравнению с районами Забайкальского края, что может быть обусловлено

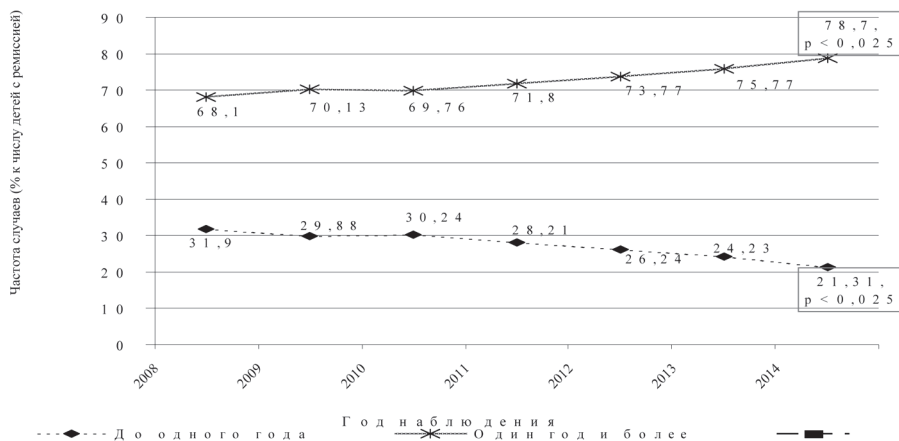


Рис. 2. Динамика продолжительности ремиссии у детей с эпилепсией в Забайкальском крае в 2008-2014 гг.

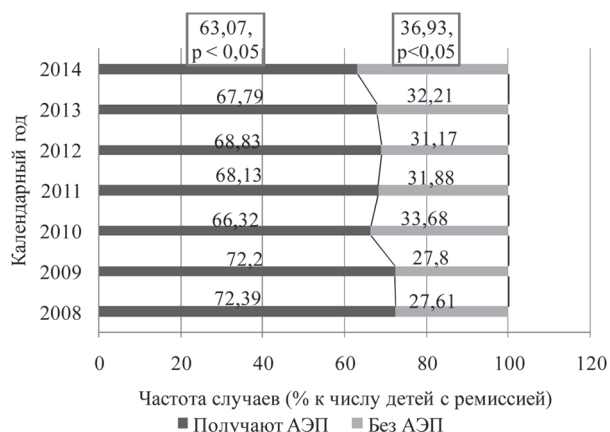


Рис. 3. Динамика частоты случаев приема АЭП у детей с ремиссией в Забайкальском крае за период 2008-2014 гг.

меньшей доступностью специализированной лечебно-диагностической помощи детям с эпилепсией в районах Забайкальского края вследствие удаленности от КПЭЦ.

С 2008 по 2010 гг. среди детей с ремиссией преобладали идиопатические формы эпилепсий, в последующие годы зарегистрировано незначительное преобладание симптоматических и (или) криптогенных форм. Частота случаев генерализованных форм эпилепсий у детей с ремиссией преобладала над фокальными и неуточненной локализации, что соответствует данным литературы [5].

Большинство детей с эпилепсией, находящихся в ремиссии, продолжают получать АЭП. Преобладающая часть детей с эпилепсией достигли ремиссии на фоне приема вальпроатов, реже карбамазепина, поскольку названные АЭП являются базовыми в лечении эпилеп-

Таблица 5  
Спектр антиэпилептической терапии при эпилепсии у детей с ремиссией приступов в Забайкальском крае за 2008-2014 гг.

год	АЭП					
	вальпроаты		карбамазепин		другие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2008 (n=118)	72	61,02	47	39,83	12	10,17
2009 (n=174)	111	63,79	53	30,46	28	16,09
2010 (n=193)	131	67,88	58	30,05	22	11,4
2011 (n=186)	130	69,82	56	30,11	19	10,22
2012 (n=223)	150	46,296	68	20,99	25	11,21
2013 (n=221)	152	46,63	61	18,71	27	12,22
2014 (n=222)	161 p<0,05	45,74	52 p<0,005	14,77	30	13,51

Примечание: n – число детей с ремиссией при эпилепсии, получающих АЭП, достижение ремиссии при приеме других АЭП незначительно увеличилось в 1,3 раза (с 10,17 до 13,51%).

сии [5,11,12,15]. С 2008 по 2014 гг. произошло статистически значимое снижение частоты случаев приема АЭП у больных в ремиссии, что может свидетельствовать об эффективности организации противоэпилептической помощи детям в Забайкальском крае.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 29.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. – М.: Бино, 2006. – 288 с.
2. Быков Ю.Н. Катамнестическое исследование сенсомоторных процессов у больных ишемическим инсультом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2002. – Т. 34. №5. – С.26-29.
3. Гурьева П.В., Севрюкова О.В. и др. Клинический случай дифференциальной диагностики эпилептиформного синдрома при кардиальной патологии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 132. №1. – С.115-118.
4. Карлов В.А. Лечение эпилепсии. // Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. / Под ред. В.А Карлова. – М.: Медицина, 2010. – С.631-659.
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики – М.: Альварес Паблишинг, 2004. – 440 с.
6. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. – 3-е изд. – М.: Системные решения, 2014. – с.
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Глухова Л.Ю., Миронов М.Б., Бобылова М.Ю. Основные принципы лечения эпилепсии Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов // Русский журнал детской неврологии. – 2014. – Т. IX. №4. – С.2-11.
8. Arts W.F. Newly diagnosed epilepsies: clinically relevant conclusions from global studies on outcome // Outcome of childhood epilepsies / Ed. W.F. Arts et al. – Paris: J.L., 2013. – P.33-34.
9. Brodie M.J., Barry S.J., Bamagous G.A., et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy // Neurology. – 2012. – Vol. 78. №20. – P.1548-1554.
10. Camfield P., Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy

// Neurology. – 2005. – Vol. 64. №6. – P.973-975.

11. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47. – P.1094-1120.

12. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. For the ILAE Subcommittee on AED Guidelines Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54. №3. – P.551-563.

13. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg T., et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of ILAE Commission on Therapeutic Strategies // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51. №6. – P.1069-1077.

14. Oskoui M., Webster R.I., Zhang X., Shevell M.I. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy // J Child Neurol. – 2005. – Vol. 20. №11. – P.898-904.

15. Perucca E. Designing clinical trials to assess antiepileptic drugs as monotherapy difficulties and solutions // CNS Drugs. – 2008. – Vol. 22. – P.917-938.

16. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults // Lancet Neurol. – 2011. – Vol. 10. – P.446-456.

17. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. – 3<sup>rd</sup> ed. – Singapore: Wiley-Blackwell, 2010. – P.75-146.

18. World Health Organization (WHO). Atlas – Epilepsy Care in the World. – Geneva: WHO, 2005.

19. World Health Organization (WHO). Global burden and need for a coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications. Resolution approved by the WHO Executive Board, [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB136/B136\\_R8-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB136/B136_R8-en.pdf) Accessed.

## REFERENCES

1. Brown T., Holmes G. Epilepsy. Clinical Guidelines. – Translation from English. – Moscow: Binom, 2006. – 288 p. (in Russian)

2. Bykov Ju.N. Catamnestic investigation of sensorimotor processes in ischemic stroke patients // Sibirskij Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk). – 2002. – Vol. 34. №5. – P.26-29. (in Russian)

3. Gur'eva P.V., Sevrjukova O.V., et al. Clinical case of differentiated diagnosis of epileptic syndrome at cordial pathology // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2015. – Vol. 132. №1. – P.115-118. (in Russian)
4. Karlov V.A. Epilepsy management: Epilepsy in children and adults / Ed. V.A Karlov. – Moscow: Meditsina, 2010. – P.631-659. (in Russian)
5. Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Glukhova L.Yu. Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics. – Moscow: Alvares Publishing, 2004. – 440 p. (in Russian)
6. Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. – 3<sup>rd</sup> ed. – Moscow: Systemnye resheniya Ltd., 2014. (in Russian)
7. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Glukhova L.Yu., et al. Basic principles of epilepsy management. Choice of antiepileptic agents. // Russkij zhurnal detskoi nevrologii. – 2014. – Vol. 9. №4. – P.2-11. (in Russian)
8. Arts W.F. Newly diagnosed epilepsies: clinically relevant conclusions from global studies on outcome // Outcome of childhood epilepsies / Ed. W.F. Arts et al. – Paris: J.L., 2013. – P.33-34.
9. Brodie M.J., Barry S.J., Bamagous G.A., et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy // Neurology. – 2012. – Vol. 78. №20. – P.1548-1554.
10. Camfield P., Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy // Neurology. – 2005. – Vol. 64. №6. – P.973-975.
11. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug

efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47. – P.1094-1120.

12. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. For the ILAE Subcommittee on AED Guidelines Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54. №3. – P.551-563.
13. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg T., et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of ILAE Commission on Therapeutic Strategies // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51. №6. – P.1069-1077.
14. Oskoui M., Webster R.I., Zhang X., Shevell M.I. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy // J Child Neurol. – 2005. – Vol. 20. №11. – P.898-904.
15. Perucca E. Designing clinical trials to assess antiepileptic drugs as monotherapy difficulties and solutions // CNS Drugs. – 2008. – Vol. 22. – P.917-938.
16. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults // Lancet Neurol. – 2011. – Vol. 10. – P.446-456.
17. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. – 3<sup>rd</sup> ed. – Singapore: Wiley-Blackwell, 2010. – P.75-146.
18. World Health Organization (WHO). Atlas – Epilepsy Care in the World. – Geneva: WHO, 2005.
19. World Health Organization (WHO). Global burden and need for a coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications. Resolution approved by the WHO Executive Board, [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB136/B136\\_R8-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB136/B136_R8-en.pdf) Accessed.

#### Информация об авторах:

Маруева Наталья Александровна – к.м.н., врач невролог-эпилептолог Забайкальского краевого противэпилептического центра, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39А, тел. (3022) 354324, e-mail: maruevana@mail.ru; Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, руководитель неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, тел. (391) 2212449, e-mail: NASHnaider@yandex.ru; Шульмин Андрей Владимирович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: andreishumn@gmail.com; Ширшов Юрий Александрович – к.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, тел. (3022) 354324, e-mail: shirshov51@mail.ru; Гольтваница Галина Анатольевна – к.м.н., руководитель Забайкальского краевого противэпилептического центра, 672000, Чита, Новобульварная ул., д. 20, тел. (3022)325784, e-mail: adm@kdkb75.ru; Крицкая Юлия Анатольевна – к.м.н., невролог, туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина, 141500, Московская область, г. Солнечногорск, ул. Рабухина 7, тел. (495) 9941257, e-mail: yu.krit7@gmail.com

#### Information About the Authors:

Marueva Natalia – MD, PhD, neurologist-epileptologist of Antiepileptic Regional Centre in Trans-Baikal Territory, assistant of Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, 39A, Gorky str., Chita, 672090, Russia, Phone (3022) 354324, e-mail: maruevana@mail.ru; Shnyder Natalia – MD, PhD, DSc, Prof., Head of Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of Institute of Postgraduate Education, Head of Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia, phone (391) 2212449, e-mail: NASHnaider@yandex.ru; Shulmin Andrey – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Public Health, e-mail: andreishumn@gmail.com; Shirsov Yuriy – MD, PhD, Prof., Head of Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, 39A, Gorky str., Chita, 672090, Russia, phone (3022) 354324, e-mail: shirshov51@mail.ru; Goltvanitsa Galina – MD, PhD, Head of Antiepileptic Regional Centre in Trans-Baikal Territory, 20, Novobulvarnaya str., Chita, 672000, Russia, phone 7(3022)325784, e-mail: adm@kdkb75.ru; Kritskaya Yuliya – MD, PhD, neurologist in Moscow Tuberculosis Hospital named A.E. Rabukhin, 7, Rabukhin str., Solnechnogorsk, Moscow region, 141500, Russia, phone (495) 9941257, e-mail: yu.krit7@gmail.com

© МЕНЬШИКОВА Л.В., БАБАНСКАЯ Е.Б. – 2015  
УДК 616.12-008.46-036.12

### ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лариса Васильевна Меньшикова, Евгения Борисовна Бабанская

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова)

**Резюме.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – является финальным этапом сердечно-сосудистого континуума, и прогноз жизни больных с данной патологией во многом определяется скоростью прогрессирования сердечной недостаточности. Поэтому изучение факторов прогрессирования ХСН с последующим на них воздействием является одним из составляющих успешной терапии таких больных. В нашем исследовании в результате трехгодичного проспективного наблюдения за 122 больными были установлены факторы риска прогрессирования ХСН: нерегулярность терапии, перенесенный инфаркт миокарда, наличие тревоги/депрессии, фибрилляция предсердий, рубцовые изменения на ЭКГ, дилатация левого предсердия и/или левого желудочка, гипертрофия миокарда левого желудочка, легочная гипертензия, клапанные поражения, анемия и гиперурикемия. Предложен способ прогнозирования прогрессирования ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, прогрессирование, факторы риска, прогнозирование.



## RISK FACTORS OF PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE

L.V. Menshikova, E.B. Babanskaya  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** Chronic heart failure (CHF) – is the final stage of cardiovascular continuum, and the forecast of the life of patients with this pathology in many respects is determined by the speed of the progression of heart insufficiency. Therefore the study of the factors of the progression the CHF with the subsequent influence on them is one of the components of the successful therapy of such patients. In our study as a result of three year prospecting observation of 122 patients were established the factors of the risk of progression the CHF: the irregularity of therapy, the endured myocardial infarction, the presence of the anxiety/ depression, fibrillation of atria, scar changes on ECG, the dilation of left atrium and the of left ventricle, the hypertrophy of the myocardium of left ventricle, pulmonary hypertension, valve lesions, the anemia and hyperuricemia. Is proposed the method of predicting the progression the CHF.

**Key words:** chronic heart failure, progression, the factors of risk, prognostication.

В настоящее время сердечная недостаточность (СН) определяется как синдром, имеющий характерные симптомы и признаки у больных, возникшие вследствие нарушения структуры или функции сердца [2,8].

Общепринятым является выделение сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (СН-СФВ) и со сниженной ФВ левого желудочка [1,2]. В рекомендациях ЕОК 2008 года приведено, что сердечная недостаточность с сохранной ФВ (>45-50%) имеется у половины больных СН, а прогноз при этом сходен с таковым при систолической СН [2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2012 года имеется указание на то, что прогрессирование симптомов сердечной недостаточности способствует высокому риску госпитализации и смерти таких больных, но больные с СН-СФВ имеют лучший прогноз, чем те, у кого имеется сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ [1,19].

Оценка прогноза у больных ХСН имеет важное стратегическое значение в их ведении и определении тактики лечения. Но это является сложной задачей в практическом исполнении, так как мы имеем дело с гетерогенной группой больных, имеющих разнообразную этиологию СН, коморбидные состояния, половозрастные и социальные различия.

В рекомендациях ЕОК 2005 года, было перечислено 32 независимых прогностических фактора [3], в 2008 перечень факторов был дополнен, и в последней версии 2012 года насчитывалось уже 52 фактора, которые подразделены на следующие шесть групп: демографические, анамнестическо-клинические, лабораторные, нейроромональные, электрофизиологические, показатели визуализирующих методов исследования и показатели, связанные с пробами физической нагрузки [1].

Изучение данных факторов риска прогноза ХСН в основном проводился на группе больных, имеющих сниженную ФВ ЛЖ. Поэтому сегодня, когда эпидемиологические данные указывают на преобладание среди больных сердечной недостаточности лиц с сохранной фракцией выброса [4,16,17,18,28], стратификация риска в данной группе остается актуальной и малоизученной проблемой. В связи с чем, нами были изучены факторы прогрессирования ХСН и предложена математическая модель для оценки прогнозирования прогрессирования, которая может быть применена в реальной клинической практике.

### Материалы и методы

Нами осуществлялось проспективное наблюдение в течение трех лет за 122 больными с ХСН. Всем больным выполнялось клиническое, инструментальное, лабораторное обследование, использовался тест 6-минутной ходьбы и шкала оценки клинического состояния (ШОКС).

Анемия определялась при уровне гемоглобина для мужчин менее 130 г/л, для женщин менее 120 г/л, гипонатриемия – при уровне  $Na < 135$  ммоль/л в крови, гипергликемия – при уровне глюкозы натощак  $\geq 6,2$

ммоль/л в капиллярной крови. Гиперурикемия – повышение мочевой кислоты для женщин более 360 ммоль/л, для мужчин – более 420 ммоль/л.

СКФ рассчитывалась по формуле MDRD в мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (K/DOQI, 2002). Снижение СКФ определялась при показателе менее 60 мл/мин.

Для диагностики дислиппротеидемии (для контингента больных высокого сердечно-сосудистого риска) принимались значения ХС > 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л, ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л для женщин и < 1,2 ммоль/л – для мужчин, ТГ > 1,7 ммоль/л.

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычислялась по формуле: ММЛЖ, г = 1,04 ((КДР+МЖП+3СЛЖ)<sup>3</sup> - КДР<sup>3</sup>) - 13,6; Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (S, м<sup>2</sup>), которая определялась как  $S, м^2 = 0,007184 * масса^0,425 * рост^0,725$ . Гипертрофия миокарда левого желудочка определялась при ИММЛЖ  $\geq 125$  г/ м<sup>2</sup> для мужчин и  $\geq 110$  г/ м<sup>2</sup> – для женщин.

Индекс массы тела (ИМТ) определялся как отношение массы тела к росту в квадрате роста, кг/м<sup>2</sup>. Избыточная масса тела определялась при ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (классификация ВОЗ, 1997 г). Абдоминальное ожирение по измеренной окружности талии (ОТ): ОТ > 102 см для мужчин, > 88 см – для женщин.

Для оценки тревожно-депрессивных нарушений применялась госпитальная шкала тревоги и депрессии (анкета HADS). С помощью Миннесотского опросника (MLHFQ) проводилась оценка качества жизни больных ХСН.

К третьему году наблюдения умерло 9 больных. Таким образом, изучение факторов риска прогрессирования проводилось в группе выживших 113 больных.

Исследование выполнялось с учетом этических требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 года). Все участники подписывали форму добровольного информированного согласия.

Статистическая обработка производилась с помощью пакета программ «Statistica for Windows» (версия 6.0) и редактора электронных таблиц MS Excel 7.0. Проверка распределения признака на соответствие закону нормального распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. При распределении количественных показателей в исследуемых группах, не соответствующих нормальному, применялся непараметрический метод с использованием критерия Манна-Уитни (значимость считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ ). Сравнение двух связанных групп по количественному признаку осуществлялось с использованием критерия Вилкоксона. Для описания среднего значения использовалась медиана и 95% ДИ. Сравнение частот бинарного признака в двух независимых группах выполнялось с использованием таблицы сопряженности и критерия  $\chi^2$ , при малом числе наблюдений с помощью критерия Фишера, в двух связанных группах использовался критерий Мак-Немара. Для построения прогностической модели и вычисления отношения шансов (OR) применялся логистический регрессионный анализ.

## Результаты и обсуждение

Общее количество больных к концу исследования составило 113 чел. По окончании срока наблюдения

(367-410,8) – во второй группе больных ( $p=0,25$ ).

Также проводилось сравнение групп по частоте ССЗ, оценивались качество жизни, наличие тревоги и депрессии, данные инструментального и лабораторного

обследования, а также характер и регулярность терапии. В целом использовалось сравнение групп по 84 показателям. В результате чего были выявлены факторы прогрессирования в этих группах (табл. 2).

В группе больных с прогрессированием ХСН в 2,5 раза чаще встречалась фибрилляция предсердий.

При определении качества жизни больных ХСН, среднее количество баллов в первой группе больных было значимо больше, чем во второй и составило 38 баллов (36,7-52,8) против 29,5 баллов (28,4-35,8) ( $p=0,02$ ), что свидетельствует о более низком качестве жизни больных, имеющих прогрессирование сердечной недостаточности, а значит и более плохой прогноз. Поэтому в 1 группе было значимо больше больных, имеющих тревогу и депрессию и более высокий средний балл, определенный по шкале HADS.

При учете данных принимаемой терапии было выявлено, что в 1 группе в 4,6 раз больше назначался дигоксин, в 5,4 раза верошпирон и в 1,4 раза диуретик. По другим группам лекарственных препаратов различий не было. Нерегулярность

терапии в 1,8 раз чаще встречалась в группе больных с прогрессированием ХСН. Также обращал на себя внимание тот факт, что прием основных препаратов из

Характеристика больных ХСН в начале наблюдения

Показатели	1 группа Прогрессирование ХСН (n=39)	2 группа Без прогрессирования ХСН (n=74)	p
Демографические показатели			
Мужчины, %	59 (23)	40,5 (30)	0,06
Женщины, %	41	59,5 (44)	0,06
Средний возраст, лет	67 (61,4-68,4)	64 (59,6-64,7)	0,24
Средний возраст женщин, лет	69 (65,3-74,6)	65 (59,6-64,7)	0,05
Средний возраст мужчин, лет	57 (56,7-66)	58,5 (56,5-64,8)	0,62
Образ жизни и данные осмотра			
Курение, %	23,1 (9)	20,3 (15)	0,92
Наследственность по ССЗ, %	23,1 (9)	23 (17)	1,0
Прием НПВП, %	23,1 (9)	17,6 (13)	0,48
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	30,4 (28,9-32,7)	29,3 (28,7-31,04)	0,45
ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> , %	79,5 (31)	79,7 (59)	1,0
Ожирение, %	41 (16)	47,3 (35)	0,89
Наличие сопутствующей патологии, заболевания			
Эндокринной системы, %	35,9 (14)	20,3 (15)	0,07
Мочевыводящей системы, %	33,3 (13)	25,7 (19)	0,39
Костно-мышечной системы, %	28,5 (11)	21,6 (16)	0,44
Желудочно-кишечного тракта, %	28,5 (11)	24,3 (28)	0,72
Сосудистой системы, %	12,8 (5)	12,2 (9)	0,92
Органов дыхания, %	7,7 (3)	10,8 (8)	0,43
Нервной системы, %	48,7 (19)	43,2 (32)	0,58
Заболевания сердечно-сосудистой системы			
Ишемическая болезнь сердца, %	87,2 (34)	83,8 (62)	0,71
Стенокардия напряжения, %	79,5 (31)	79,7 (59)	0,91
Инфаркт миокарда, %	43,6 (17)	43,2 (32)	0,92
Фибрилляция предсердий, %	43,6 (17)	17,6 (13)	0,003
Артериальная гипертония, %	97,4 (38)	91,9 (68)	0,46
Ревматическая болезнь сердца, %	5,1 (2)	5,4 (4)	0,66
Перенесенный инфекционный эндокардит, %	-	1,4 (1)	-
Дилатационная кардиомиопатия, %	2,6 (1)	-	-
Врожденный порок сердца, %	-	1,4 (1)	-
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	-	6,8 (5)	-
Сахарный диабет, %	20,5 (8)	14,9 (11)	0,45
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	-	6,8 (5)	-
Сахарный диабет, %	(8) 20,5	14,9 (11)	0,45
Степень тяжести ХСН			
I ФК, %	25,6 (10)	27 (20)	0,87
II ФК, %	59 (23)	56,8 (42)	0,82
III ФК, %	15,4 (6)	16,2 (12)	0,91
I стадия, %	48,7 (19)	67,6 (50)	0,05
II а стадия, %	48,7 (19)	31,1 (23)	0,07
II б стадия, %	2,6 (1)	1,4 (1)	-

всего было выявлено 39 (34,5%) больных, у которых наблюдалось прогрессирование ХСН в виде усиления ФК и/или стадии заболевания (причем не было выявлено ни одного больного, не получавших медикаментозную терапию). Основные характеристики больных, разделенных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков прогрессирования ХСН, в 1 год наблюдения представлены в таблице 1.

Нами не было выявлено различий в двух группах по социально-демографическим характеристикам, сопутствующей патологии, данным осмотра (включая ЧСС и уровень АД). Проведенный анализ, позволяет отвергнуть статистически значимые различия между группами больных по исходной степени тяжести ХСН. Это также подтверждается результатом ТШХ (тест 6-минутной ходьбы): при сравнении среднего количества пройденных метров не было выявлено достоверной значимости: 370 м (331,5-407,1) в первой группе и 412 м

Таблица 1

Таблица 2

Факторы риска в исследуемых группах

Показатель	1 группа Прогрессирование ХСН (n=39)	2 группа Без прогрессирования ХСН (n=74)	p
Клинические факторы			
Фибрилляция предсердий, %	43,6 (17)	17,6 (13)	0,003
Тревога/депрессия, %	82,1 (32)	60,8 (45)	0,02
Нерегулярность терапии, %	46,2 (18)	25,7 (19)	0,03
Инструментальные факторы			
Рубцовые изменения на ЭКГ, %	48,7 (19)	24,3 (18)	0,009
Дилатация ЛП, %	74,4 (29)	43,3 (32)	0,002
Дилатация ЛЖ, %	30,8 (12)	8,1 (6)	0,002
ГЛЖ, %	79,5 (31)	54,1 (40)	0,008
Легочная гипертония, %	51,3 (20)	12,2 (9)	<0,0001
Клапанные изменения, %	48,7 (19)	27 (20)	0,02
Лабораторные факторы			
Анемия, %	35,9 (14)	10,8 (8)	0,002
Гиперурикемия, %	23,1 (9)	4,1 (3)	0,002

группы ИАПФ и БРА составил всего 87,2% и 87,8% соответственно в 1 и 2 группе больных.

Анализ данных ЭХОКГ показал, что из 17 оцениваемых показателей (количественных и качественных), только по 4 из них не было выявлено различий между группами (по количеству больных, имеющих зоны гипокинезии, ФВ ЛЖ, ТЗСЛЖ и ТМЖП). По другим же показателям (размерами полостей, наличием и степенью легочной гипертензии, состоянием клапанного аппарата и количественными признаками ГЛЖ, оцененной по ММЛЖ и ИММЛЖ) были выявлены статистически значимые различия, согласно которым процессы ремоделирования сердца были изначально более выраженными в группе больных, в которой произошло прогрессирование ХСН.

Из 15 лабораторных показателей значимые различия были получены по частоте анемии и гиперурикемии, которые в 3 раза и в 5,6 раз больше соответственно наблюдались у больных 1 группы.

Установлено распределение факторов риска прогрессирования ХСН в порядке их значимости: легочная гипертензия (OR = 7,9; 95% ДИ 2,9-19,6), гиперурикемия (OR = 7; 95% ДИ 1,8-28,5), дилатация ЛЖ (OR = 5; 95% ДИ 1,7-15), анемия (OR = 4,6; 95% ДИ 1,7-12,5), дилатация ЛП (OR = 3,8; 95% ДИ 1,6-9), фибрилляция предсердий (OR = 3,6; 95% ДИ 1,5-8,8), ГЛЖ (OR = 3,3; 95% ДИ 1,3-8,2), рубцы по ЭКГ (OR = 3; 95% ДИ 1,3-6,8), тревога/депрессия (OR = 2,9; 95% ДИ 1,2-7,6), изменения клапанов (OR = 2,7; 95% ДИ 1,2-5,9), нерегулярная терапия (OR = 2,5; 95% ДИ 1,1-5,7).

Для прогнозирования прогрессирования ХСН использовался логистический регрессионный анализ, который автоматически включил в уравнение 6 показателей. Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:  $Y = \exp(\eta) / (1 + \exp(\eta))$ , где: Y – означает «вероятность того, что произойдет событие», параметр  $\eta = B_0 + B_1 \cdot X_1 + B_2 \cdot X_2 + \dots + B_n \cdot X_n$ . Зависимость, описываемая уравнением логистической регрессии, носит нелинейный характер, причем Y не может выходить за пределы диапазона 0—1. В определении вероятности прогрессирования ХСН, Y – вероятность увеличения ФК заболевания (0 – ФК ХСН не изменился или снизился, 1 – увеличение ФК ХСН). В качестве дихотомической переменной избрали вероятность прогрессирования ХСН в течение 36 мес. Значение  $p < 0,0001$ ,  $\chi^2 = 61,7$ , что свидетельствует о достаточной адекватности выбран-

ной модели и гистограмма остатков «хорошо» приближается кривой плотности нормального распределения.

Таблица 3

Параметры прогностической модели прогрессирования ХСН

Параметры	Градации	Оценка коэффициента	$\chi^2$	p
Константа		-2		
ФК ХСН (X1)	1-I; 2-II; 3-III	-1,7	7,24	0,007
Анемия (X2)	1 - да; 0 - нет	1,98	7,7	0,006
Рубцовые изменения по ЭКГ (X3)	1 - да; 0 - нет	2,09	8,46	0,003
Гипертрофия миокарда ЛЖ (X4)	1 - да; 0 - нет	2,26	8,46	0,004
Легочная гипертензия (X5)	1 - да; 0 - нет	2,93	13,98	0,0002
Нерегулярная терапии (X6)	1 - да; 0 - нет	1,57	5,55	0,018

В таблице 3 приведены параметры модели с учетом 7 независимых переменных, описывающей вероятность прогрессирования ХСН. Данная модель является статистически значимой на 95% доверительном уровне и имеет вид:

$Y = \exp(\eta) / (1 + \exp(\eta))$ , где Y – вероятность прогрессирования ХСН,  $\eta = -2 - 1,7 \cdot X_1 + 1,98 \cdot X_2 + 2,09 \cdot X_3 + 2,26 \cdot X_4 + 2,93 \cdot X_5 + 1,57 \cdot X_6$ .

Чувствительность (доля больных с прогрессированием ХСН, которые точно идентифицированы тестом) составила 80%, а специфичность (доля больных без заболевания, которые точно идентифицированы тестом) – 84%. Точность прогноза прогрессирования ХСН по заявляемому способу составила 82%.

Таким образом, проведенное исследование позволило определить факторы риска прогрессирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и с помощью логистического регрессионного анализа разработать модель прогнозирования прогрессирования ХСН. В предложенную математическую модель включили всего 7 переменных, что сделало ее более доступной для использования в клинической практике без обилия лабораторных, специализированных дорогостоящих показателей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Авторы совместно разработали концепцию и дизайн исследования и написали рукопись. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 22.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калягин А.Н. Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности у больных митральными ревматическими пороками сердца // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 87. №4. – С.78-81.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. №7. – С.379-472.
3. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН // Журнал сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7. №4. – С.164-171.
4. Меньшикова Л.В., Колесникова Е.Б. Хроническая сердечная недостаточность (эпидемиология, факторы риска развития и прогрессирования, диагностика и лечение): монография. – Иркутск: РИО ГОУ ДПО ИГИУВ, 2011. – 271 с.
5. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology; Vahanian A., Camm J., De Caterina R. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic

heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29. №19. – P.2388-442.

6. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P.317-327.

7. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. – 1999. – Vol. 1. №2. – P.139-144.

8. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P.18-28.

9. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure



Association (HFA) of the ESC // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. №8. – P.803-869.

10. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis // Eur. Heart J. – 2012. – Vol.

33. – P.1750-1757.

11. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. Guidelines for the Diagnosis and treatment of heart failure: full text (update 2005). European Society of Cardiology: K. Swedberg as chairperson // European Heart Journal. – 2005. - www.escardio.org. / doi.10.1093 / eurheart / ehi 205.

## REFERENCES

1. Kalyagin A.N. Forecasting of course of chronic heart failure in the patients with mitral valvular diseases // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 87. №4. – P.78-81. (in Russian)

2. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., et al. National recommendations OASN, RSC and RNMOT on the diagnosis the treatment of chronic heart failure (fourth revision) // Zhurnal Serdechnaya Nedoststochnost. – 2013. – Vol. 14. №7. – P.379-472. (in Russian)

3. Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. On behalf of the working group research on the EPOCH-O-CHF. Comparative characteristics of patients with CHF, depending on the value of EV on the results of the Russian multicenter study EPOCH -O-CHF // Zhurnal Serdechnaya Nedoststochnost. – 2006. – Vol. 7. №4. – P.164-171. (in Russian)

4. Menshikova L.V., Kolesnikova E.B. Chronic heart failure (epidemiology, risk factors and progression, diagnosis and treatment): monograph. – Irkutsk: RIO GOU DPO IGIV. – 2011. – 271 p. (in Russian)

5. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology; Vahanian A., Camm J., De Caterina R. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29. №19. – P.2388-442.

6. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P.317-327.

7. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. – 1999. – Vol. 1. №2. – P.139-144.

8. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P.18-28.

9. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. №8. – P.803-869.

10. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P.1750-1757.

11. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. Guidelines for the Diagnosis and treatment of heart failure: full text (update 2005). European Society of Cardiology: K. Swedberg as chairperson // European Heart Journal. – 2005. - www.escardio.org. / doi.10.1093 / eurheart / ehi 205.

### Информация об авторах:

Меньшикова Лариса Васильевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, e-mail: larproff@mail.ru; Бабанская Евгения Борисовна – к.м.н., ассистент кафедры семейной медицины, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, e-mail:hoart-forst@ya.ru.

### Information About the Authors:

Menshikova Larisa Vasilievna – MD, PhD in medical Sciences, DSc, head. the Department of family medicine, e-mail: larproff@mail.ru; Babanskaya Evgenia Borisovna – MD, PhD in medical Sciences, assistant of the Department of family medicine, 664049, Irkutsk, str, Yubileinii, 100, e-mail:hoart-forst@ya.ru.

© ГОЛУБ И.Е., СОРОКИНА Л.В., НОВИКОВ А.Ю., ИЗотова И.И. – 2015  
УДК 616-089.5-7:616.441-089

## ТОТАЛЬНАЯ ВНУТРИВЕННАЯ АНЕСТЕЗИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИРЕФЛЕКСИВНОЙ ИНТУБАЦИОННОЙ ТРУБКИ ПЕРВАКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Игорь Ефимович Голуб<sup>1</sup>, Людмила Викторовна Сорочкина<sup>1</sup>, Алексей Юрьевич Новиков<sup>2</sup>, Инга Игоревна Изотова<sup>3</sup>  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. И.Е. Голуб)

**Резюме.** Оценивались эффективность использования интубационной трубки Первака при операциях на щитовидной железе. Исследования проводились у 60 больных, которые были распределены на 2 группы по 30 человек в зависимости от проведенной анестезии и использования антирефлексивной трубки. Доказано, что проведение анестезии пропофолом, фентанилом и антирефлексивной трубкой позволило снизить поток ноцицептивной импульсации и предотвратить гиперактивацию симпатико-адреналовой системы, стабилизировать показатели гемодинамики.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, анестезия, интубационная трубка Первака.

## THE EVALUATION OF ANTIREFLECTION ENDOTRACHEAL TUBE PERVAK AT THE STAGE OF GENERAL ANESTHESIA DURING THYROID SURGERY

I.E. Golub<sup>1</sup>, L.V. Sorokina<sup>1</sup>, A.Y. Novikov<sup>2</sup>, I.I. Izotova<sup>3</sup>  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The result of the usage of endotracheal tube Pervak during thyroid surgery has been evaluated. The study involved 60 patients divided into two groups. Antireflection endotracheal tube Pervak was used for 30 patients depending

on the anesthesia proceedings. The result of study showed that use of antireflection endotracheal tube and anesthetic agents propofol, fentanyl allow to decrease the hyperactivation of sympathoadrenal system, to stabilize hemodynamic parameters and reduce nociceptive impuls.

**Key words:** thyroid, endotracheal tube, type Pervak.

В настоящее время отмечается неуклонный рост частоты заболеваний щитовидной железы, сохраняется тенденция к увеличению числа хирургических вмешательств, которые являются основным методом лечения ряда заболеваний щитовидной железы [4,5,11]. Высокий риск интра- и послеоперационных осложнений, связанный с анатомическими особенностями области операционного вмешательства, обуславливают актуальность проблемы оптимизации анестетического пособия при операциях на щитовидной железе [6,8].

Применяемые в настоящее время методы общей анестезии при заболеваниях щитовидной железы не в полной мере могут предотвратить во время операции, повреждающие стрессовые воздействия и нарушение гомеостаза [11,12].

Известно, чтобы обеспечить эффективную анестезиологическую защиту необходимо снизить до безопасного уровня интенсивность ноцицептивного потока из операционной раны на всем пути его следования, устранить стрессовые, гемодинамические, эндокринные и метаболические реакции, предотвратить психологическое восприятие боли и сопутствующие эмоциональные реакции [2,3,14].

В литературе представлен многогранный опыт применения общей анестезии с интубацией трахеи при хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы [15]. Интубация трахеи является сложной и ответственной манипуляцией, трудности и опасности, которые ее сопровождают, весьма разнообразны [9,10,13]. При интубации трахеи с использованием антирефлексивной трубки не происходит чрезмерная активация симпатoadrenalной системы, что позволяет повысить эффективность анестезиологического пособия [1,7].

Цель исследования: оценить эффективность использования антирефлексивной интубационной трубки Первака при хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы.

### Материалы и методы

Одноцентровое рандомизированное проспективное исследование (методом конвертов) проведено у 60 больных, оперированных на щитовидной железе. Возраст больных от 35 до 70 лет.

Критерии включения в исследование: больные с узловым эутиреоидным коллоидным зобом, узловым токсическим зобом, диффузным токсическим зобом, подписавшие протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: верифицированный до операции диагноз рака щитовидной железы, энцефалопатия, органические поражения ЦНС, тяжелая сопутствующая патология (IV,V класс по ASA), нежелание больных участвовать в исследовании. Основная часть больных была с узловым (многоузловым/эутиреоидным) коллоидным зобом – 67%. В меньшей степени встречался узловой (гипоузловой) токсический зоб – 9%, рак щитовидной железы наблюдался у 5% больных и был интраоперационной находкой.

Тяжесть состояния больных оценивалась по классификации ASA. В основном это были больные с небольшими физическими нарушениями (II класс по ASA), что было обусловлено как основным заболеванием, так и сопутствующей патологией. Больные с клинически выраженным и гормонально подтвержденным тиреотоксикозом назначали неорганический йод, тиреостатины,  $\beta$ -адреноблокаторы, кортикостероиды. На ночь перед операцией всем больным назначали диазепам 0,15 мг/кг, за 40 мин. до операции – диазепам 0,15 мг/кг и тримеперидин 0,3 мг/кг.

В 1 группе (n=30) на операционном столе премедикация: фентанил 0,002 мг/кг, мидазолам 5 мг, атропин 0,005-0,008 мг/кг. Индукция – пропофол 2-4 мг/кг. Интубацию проводили на фоне миоплегии рокурония бромидом 30 мг. Для поддержания анестезии использовали пропофол 2-4 мг/кг/ч, фентанил 5-7 мкг/кг/ч, дроперидол 0,05-0,1 мг/кг.

Во 2 группе (n=30) индукцию проводили аналогично 1 группе. Интубацию проводили антирефлексивной трубкой Первака на фоне миоплегии рокурония бромидом 30 мг, с последующим введением лидокаина 100 мг эндотрахеально. Для поддержания анестезии использовали пропофол 2-4 мг/кг/ч, фентанил 5-7 мкг/кг/ч. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, основной и сопутствующей патологии, продолжительности и виду операции. Средняя продолжительность операции составляла  $42 \pm 10$  мин.

Послеоперационное обезболивание у больных 1 и 2 группы проводили наркотическими анальгетиками в общепринятых дозах. Исследования проводились 1) до операции, 2) на травматичном этапе операции, 3) после окончания операции, 4) на первые, 5) третьи сутки после хирургического вмешательства.

Для эффективной оценки адекватности анестезии исследовали показатели гемодинамики: систолическое (АДс), диастолическое (АДд), среднее (АДср), ЧСС. Гормональные исследования (кортизол, свободный Т3, ТТГ) проводились методом ИФА с использованием тест-наборов «Алкор-Био» (Россия). Биохимические показатели (глюкоза, лактат) оценивали на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Cormay multi» (Польша).

Статистическая обработка осуществлялась при помощи таблиц «Microsoft Excel» и прикладной программы «Statistica» v. 6.0. Для оценки характера распределения полученных данных применяли критерий Колмогорова-Смирнова. С учетом имеющихся характера распределения использовали методы непараметрической статистики: критерии Крускала-Уоллиса для независимых выборок, критерий Манна-Уитни при сравнении независимых выборок, критерий Фишера для оценки качества признаков. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

### Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали, что непосредственно перед операцией все исследуемые гемодинамические показатели во всех группах статистически не различались (табл. 1).

На травматичном этапе операции АДс максимально повышалось во всех группах, но в 1 группе было значительно выше, чем во 2 группе ( $p=0,003$ ). После окончания операции показатель АДс в 1 группе был значительно выше по сравнению со 2 группой ( $p < 0,001$ ). В раннем послеоперационном периоде сдвигов АДс не наблюдалось ни в одной группе исследования. АДд статистически значимо было выше в 1 группе по сравнению со 2 группой только после завершения хирургического вмешательства ( $p=0,01$ ) на первые и третьи сутки после операции величины АДд были в пределах нормы, различий между группами выявлено не было.

После окончания операции происходила нормализация АДср во 2 группе, а в 1-ой группе данный показатель был значимо выше ( $p < 0,05$ ). На первые и третьи сутки после хирургического вмешательства АДср было в пределах средних величин, значимых различий в ис-

Изменения гемодинамики в условиях тотальной внутривенной анестезии у больных, оперированных на щитовидной железе

Показатель	Группа	До операции	Травматичный этап	После операции	Первые сутки	Третьи сутки
Адс, мм рт.ст.	1	140 (131,155)	157 (140,170)	135 (132,140)	125 (110,140)	120 (112,128)
	2	143 (130,149)	145 (139,160)	123 (117,130)	124 (119,126)	125 (120,132)
Значение p		0,36	0,003	<0,001	0,29	0,24
АДд, мм рт.ст	1	87,5 (81,99)	96,1 (90,110)	88,3 (80,98)	78,8 (70,82)	76,6 (70,80)
	2	89,8 (80,100)	93 (90,100)	80,1 (72,89)	77,7 (70,80)	79 (76,85)
Значение p		0,28	0,54	0,01	0,41	0,52
АДср, мм рт.ст	1	104,1 (94,115)	117 (108,131)	105,5 (98,113)	94,3 (88,100)	91,1 (83,97)
	2	107,6 (98,117)	108,8 (99,117)	94,3 (90,97)	93,5 (90,95)	93,7 (89,98)
Значение p		0,68	0,02	<0,001	0,65	0,26
ЧСС, уд./ мин	1	83 (71,91)	99 (88,110)	87(83,92)	81 (75,88)	78(73,84)
	2	85,6 (77,93)	96 (85,118)	86,2 (76,96)	79,6 (73,84)	75,7 (72,79)
Значение p		0,88	0,03	0,026	0,2	0,09

Примечания: здесь и далее p – значимость различий при межгрупповом сравнении на этапах исследования (критерий Крускала-Уоллиса); значимость различий по сравнению с исходными и данными (p<0,05, критерий Уилкоксона).

следующих группах не наблюдалось. На травматичном этапе операции ЧСС была статистически значимо выше в 1 группе по сравнению со 2 группой (p=0,03). После окончания операции ЧСС в первые и третьи сутки не выходила за пределы референтных значений. К первым суткам после операции происходила нормализация ЧСС в сравниваемых группах. При анализе гемодинамических показателей в сравниваемых группах выявлено, что анестезия на основе пропофола, фентанила сопровождается значимым увеличением АД и ЧСС на травматичном этапе операции, данные показатели остаются повышенными и после окончания оперативного вмешательства.

Следовательно, этот вариант анестезии не в полной мере блокирует ноцицептивную импульсацию с места повреждения тканей, развивается гиперактивация симпатoadренальной системы, что приводит к избыточному напряжению сердечно-сосудистой системы и клинически проявляется нестабильностью гемодинамики.

Использование в схеме анестезии трубки Первака, пропофола, фентанила позволяет снизить поток ноцицептивной импульсации с места повреждения тканей, таким образом, предотвратить гиперактивацию симпатoadренальной системы, что проявляется более стабильными показателями гемодинамики во время операции и полной их нормализацией непосредственно после хирургического вмешательства.

Из таблицы 2 видно, что значимых различий в концентрации кортизола между группами в предопераци-

онном периоде не отмечено (p=0,5), на травматичном этапе операции происходило повышение уровня кортизола во всех группах исследования; в 1 группе данный показатель был выше референтных значений, но статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было (p=0,67). После окончания операции отмечался дальнейшее увеличение концентрации кортизола во всех группах. К первым суткам после операции во 2 группе концентрация кортизола была в пределах нормальных значений, его уровень был меньше, чем в 1 группе (p=0,04). В 1 группе на 3 сутки после операции концентрация кортизола оставалась повышенной, а во 2 группе оставался в границах нормы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что анестезия на основе пропофола, фентанила характеризуется гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется повышением концентрации кортизола с максимальным подъемом к концу операции, и на третьи сутки после операции не происходила его нормализация. Значительный подъем концентрации кортизола после хирургического вмешательства является показателем нестабильности метаболических нарушений, и нейроэндокринная система в этот период функционирует на пределе своих адаптационных возможностей.

При использовании в схеме анестезии трубки Первака не наблюдается формирование выраженного стресс-ответа на операционную травму, о чем свидетельствует концентрация гормона стресса – кортизола на этапах исследования. При сравнении показателей ТЗ было отмечено, что в 1 и во 2 группах после окончания операции происходило снижение концентрации ТЗ. Через 24 часа после операции концентрация ТЗ имела тенденцию к увеличению во всех сравниваемых группах. К третьим суткам уровень ТЗ был в пределах нормальных величин. Изменение динамики ТТГ показало, что статистически значимых различий между группами на оперативном этапе исследования не отмечено. Колебания концентрации ТТГ во всех группах были подвержены общей тенденции: увеличение в травматичный этап с максимальным подъемом к концу операции и повторный подъем к третьим суткам послеоперационного периода.

При сравнении активности гормонов тиреоидной системы не наблюдалось значимого различия ТЗ и ТТГ в зависимости от варианта анестезии. Концентрация гормонов находилась в пределах нормальных физиологических значений, что свидетельствует об адекватной анестезиологической защите.

Исследования показали (табл. 3), что концентрация глюкозы до операции в исследуемых группах не отличалась (p=0,18). На травматичном этапе операции наблюдалось повышение содержания глюкозы во всех группах. К концу оперативного вмешательства выявлен максимальный подъем уровня глюкозы в 1 и во 2 группах. На первые и третьи сутки послеоперационного периода значимых различий между группами в концентрации глюкозы не отмечалось.

Концентрация лактата перед операцией была в пределах нормальных

Исследование концентрации кортизола, ТЗ, ТТГ у больных в условиях тотальной внутривенной анестезии

Показатель	Группа	До операции	Травматичный этап	После операции	Первые сутки	Третьи сутки
Кортизол, нмоль/л	1	535 (433;813)	817 (462;1239)	1021,3 (607;1321)	894,3 (538; 1237)	762,4 (503;974)
	2	544,9 (475;825)	635,2 (498;887)	828,6 (555; 1223)	590,4 (414; 1037)	657,7 (289;894)
Значение p		0,5	0,67	0,25	0,04	0,54
ТЗ, нмоль/л	1	4,8 (4;5,7)	5,06 (4,37;6,3)	4,08 (3,3;4,9)	4,43 (3,7;5,4)	4,7 (3,6;6)
	2	5,73 (3,97;6,6)	4,84 (3,19;6,6)	4 (2,7;5,8)	4,3 (3,2;8)	4,1 (2,68;5,7)
Значение p		0,56	0,56	0,01	0,1	0,018
ТТГ, мкМЕ/мл	1	1,77 (0,5;0,35)	2,7 (1,1;4,12)	2,8 (0,8;3,97)	1 (0,46;1,99)	2,82 (1,6;3,5)
	2	1,1 (0,6;2)	1,8 (0,87;3,8)	1,92 (0,78;3,5)	0,86 (0,3;1,87)	2,7 (1,1;3,96)
Значение p		0,9	0,08	0,38	0,31	0,89



Изменения биохимических показателей у больных в условиях тотальной внутривенной анестезии

Показатель	Группа	До операции	Травматичный этап	После операции	Первые сутки	Третьи сутки
Глюкоза, моль/л	1	5,05 (4,4;6,3)	5,65 (5,1;6,58)	7,25 (6,15;8,2)	6,55 (5,4; 7,3)	5,65 (4,8; 6,6)
	2	4,8 (4,2;6)	5,3 (4,65; 6,21)	5,95 (5,2;7,2)	5,75 (4,7;6,9)	5,15 (4,4; 5,97)
Значение p		0,18	0,37	0,002	0,13	0,25
Лактат, моль/л	1	1,73 (0,7;2,9)	3,3 (1,9;4,6)	3,27 (2,4;5)	2,66 (1,5;4,8)	2,29 (1,4;3,9)
	2	1,84 (1,2;9)	2,25 (1,3;4,2)	3,2 (1,6;4,3)	2,43 (1,66;3,9)	1,79 (1,1;2,5)
Значение p		0,75	0,02	0,048	0,018	0,3

величин в 1 и во 2 группах. На травматичном этапе выявлен подъем уровня лактата в 1 группе, что было значимо выше по сравнению со 2 группой ( $p=0,02$ ). После окончания операции содержание лактата в плазме крови больных 1 и во 2 группах оставалось на прежнем высоком уровне. На третьи сутки послеоперационного периода происходила нормализация уровня лактата во всех исследуемых группах. Значимых различий между группами на третьи сутки после операции не наблюдалось.

Известно, что в «стадию тревоги» любого стресса происходит активация симпатoadренальной системы и выброс в кровь большого количества катехоламинов, что ведет к активации процессов гликогенолиза в печени и развитию гипергликемии. При сравнении биохимических показателей было выявлено, что наиболее высокая концентрация глюкозы отмечалась при проведении анестезии на основе пропофола, фентанила.

Применение во время анестезии трубки Первака позволило избежать гипергликемии на всех этапах исследования и обеспечить более качественную защиту от хирургического стресса. При гиперстимуляции симпатoadренальной системы наблюдается нарушение периферической микроциркуляции, реакция анаэробного гликолиза резко замедляется, следствием чего является накопление лактата. Анестезия на основе пропофола, фентанила сопровождается повышенным содержанием лактата, что свидетельствует о недостаточной анестезиологической защите от операционного стресса.

При анестезии пропофолом, фентанилом, с применением трубки Первака уменьшается напряженность вегетативного гомеостаза, в полной мере формируется симпатoadренальный ответ. Следовательно, применение антирефлексивной эндотрахеальной трубки позволяет ослабить рефлексы, приводящие к гемодинамическим,

гормональным и метаболическим нарушениям. Возможно увеличение концентрации глюкозы, лактата связано с тем, что катехоламины и глюкокортикостероиды стимулируют надпочечники, что приводит к увеличению содержания глюкозы в крови.

Общий метаболический эффект гормональных изменений во время действия стрессовых факторов приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов с повышением лактата. Неадекватная анестезия во время хирургических операций, как и стрессовое воздействие, сопровождается активацией гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadренальной систем, гликолиза, липолиза, повышением потребления кислорода, гипергликемией и избытком лактата. Несомненно, использование пропофола, фентанила и антирефлексивной трубки Первака в достаточной степени ограничивает катаболические процессы и предотвращает чрезмерную активацию гипофизарно-надпочечниковой системы, что очень важно при тиреотоксикозах.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола, фентанила, сопровождается гипердинамическим типом кровообращения, повышением концентрации кортизола, глюкозы, лактата, что свидетельствует о недостаточной защите организма больного от операционного стресса. Использование в схеме анестезии антирефлексивной трубки Первака, пропофола и фентанила обеспечивает стабильность гемодинамики, концентрации кортизола, глюкозы, тиреоидных гормонов, что подтверждает эффективную анестезиологическую защиту.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 12.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гелашвили С.В. Профилактика и лечение гипердинамической реакции в ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 26 с.
2. Голуб И.Е. Закономерности развития и пути предупреждения альтерерирующих эффектов хирургического стресса: Автореф. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 1998. – 41 с.
3. Горобец Е.С. Концепция мультимодальной комбинированной анестезии – подход к обеспечению безопасности травматичных операций // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – №2 – С.51-56.
4. Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Эндокринная хирургия. – М.: Литтерра, 2011. – 302 с.
5. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология. – СПб.: Питер, 2004. – 250 с.
6. Маковой В.И. Сравнительная оценка методов предоперационной подготовки и варианты анестезии у больных токсическим зобом // Анестезиология и реаниматология – 2002. – №3 – С.24-27.
7. Морозов К.В. Использование антирефлексивной эндотрахеальной трубки при операциях на органах малого таза: Автореф. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2007. – 21 с.
8. Неймарк М.И., Калинин А.П. Периоперационный период в экстренной хирургии: Руководство для врачей. – М., 2008. – 225 с.
9. Первак В.А. Использование антирефлексивной эндотрахеальной трубки при хирургических операциях: Автореф. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2003. – 27 с.
10. Первак В.А., Шуматов В.Б. Новые идеи в конструкции эндотрахеальных трубок // Актуальные проблемы медицины критических состояний. – Петрозаводск, 1999. – С. 20-25.
11. Arora N., Dhar P., Fahey T.J. Seminars: local and regional anesthesia for thyroid surgery // J. Surg. Oncol. – 2006. – P708-713.
12. Donati F. Tracheal intubation: unconsciousness, analgesia and muscle relaxation // Con. S. Anaesth. – 2003. – Vol. 50. – P99-103.
13. Lieutaud T., Billard V., Khalaf H., Debaene B. Muscle relaxation and increasing doses of propofol improve intubating conditions // Con. S. Anaesth. – 2003. – Vol. 50. – P.121-126.
14. Ono S., Ichikura T., Mochizuki H. The pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome and compensatory antiinflammatory response syndrome following surgical stress // Nippon Geka Cakkai Zassh. – 2003. – Vol. 7. – P.499-505.
15. Morgan D.E. Jr., Mikhail M.S. Clinical anesthesiology. – Published by arrangement with the Original Publisher, Appleton & Lange a Simon & Schuster Company, 1996. – 358 p.

## REFERENCES

1. *Gelashvili S.V.* Prevention and treatment of hyperdynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 1989. – 26 p. (in Russian)
2. *Golub I.E.* Patterns of development and ways of prevention alterius effects of surgical stress. – Irkutsk, 1998. – 41 p. (in Russian)
3. *Gorobets E.S.* The concept of the multimodal anesthetic approach to traumatic security operations // *Vestnik Intensivnoj Terapii.* – 2009. – №2 – P.51-56. (in Russian)
4. *Dedov I.I., Kuznetsov N.S., Melinicheko G.A.* Endocrine surgery. – Moscow, 2011. – 302 p. (in Russian)
5. *Kalinin A.P., Maystrenko N.A., Vetshev P.S.* Endocrine surgery. – St. Peterburg 2004. – 250 p. (in Russian)
6. *Makovei V.I.* Comparative study on the methods of perioperative preparation and anesthetic option in patients with nodular goiter // *Anesthesiology and reanimatology* – 2002. – №3 – P.24-27. (in Russian)
7. *Morozov C.V.* The use of antireflex endotracheal tube during surgery on the pelvic organs: Thesis PhD (Medicine). – Vladivostok. 2007. – 21 p. (in Russian)
8. *Neimark M.I., Kalinin A.P.* Perioperative period in emergency surgery // *Guide for physicians* – Moscow, 2003. – 125 p. (in Russian)
9. *Pervak V.A.* The use of antireflexion endotracheal tube during surgical operations: Thesis PhD (Medicine). – Vladivostok, 2003. – 27 p. (in Russian)
10. *Pervak V.A.* New idea in the construction of endotracheal tubes. Actual problems on critical States of medicine. – Petrozavodsk, 1999. – P.20-25. (in Russian)
11. *Arora N., Dhar P., Fahey T.J.* Seminars: local and regional anesthesia for thyroid surgery // *J. Surg. Oncol.* – 2006. – P.708-713.
12. *Donati F.* Tracheal intubation: unconsciousness, analgesia and muscle relaxation // *Con. S. Anaesth.* – 2003. – Vol. 50. – P.99-103.
13. *Lieutaud T., Billard V., Khalaf H., Debaene B.* Muscle relaxation and increasing doses of propofol improve intubating conditions // *Con. S. Anaesth.* – 2003. – Vol. 50. – P.121-126.
14. *Ono S., Ichikura T., Mochizuki H.* The pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome and compensatory antiinflammatory response syndrome following surgical stress // *Nippon Geka Cakkai Zassh.* – 2003. – Vol. 7. – P.499-505.
15. *Morgan D.E. Jr., Mikhail M.S.* Clinical anesthesiology. – Published by arrangement with the Original Publisher, Appleton & Lange a Simon & Schuster Company, 1996. – 358 p.

## Информация об авторах:

Голуб Игорь Ефимович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИГМУ; Сорокина Людмила Викторовна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: krisko-irk@mail.ru; Новиков Алексей Юрьевич – докторант кафедры анестезиологии и реаниматологии ИГМУ; Изотова Инга Игоревна – к.п.н., доцент

## Information About the Authors:

Golub Igor E. – MD, PhD, DSc, professor, Head of Anesthesiology and Reanimation Department; Sorokina Lyudmila V. – MD, PhD, Assistant professor of Anesthesia and reanimation department Irkutsk State Medical University, 1 st. Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk, Russia, 664003, e-mail: krisko-irk@mail.ru; Novikov Aleksei Y. – Doctoral student of Anesthesia and Reanimation Department Irkutsk State Medical University; Izotova Inga I. – Candidate educational science, Assistant professor.

© АЛЕКСЕЕВИЧ Г.Ю., РОДИКОВ М.В., ПЕТРОВА М.М., ЕРЕМИНА О.В., АЛЕКСЕЕВИЧ Г.В. – 2015  
УДК 616.12-005.4:616.132-089.86-06:616.89-008.46

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Галина Юрьевна Алексеевич, Михаил Владимирович Родиков, Марина Михайловна Петрова, Оксана Васильевна Еремина, Григорий Васильевич Алексеевич

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, зав. – д.м.н., проф. С.В. Прокопенко, кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, г. Красноярск, зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова)

**Резюме.** Целью исследования стало выявление способа аортокоронарного шунтирования (АКШ), при котором наблюдается наименьшее количество осложнений со стороны когнитивной сферы. В исследование включено 186 больных, которым проведено АКШ в плановом порядке. Все больные разделены на 2 группы, в зависимости от выбранной методики оперативного вмешательства и по возрасту (44-59 лет, 60-75 лет). Всем больным проводилась оценка когнитивной сферы за 1-3 дня до и 7-10 сутки после операции с использованием ряда нейропсихологических тестов (MMSE, FAB, тест заучивания 5 слов, тест рисования часов, тест «Таблицы Шульце», тест вербальных ассоциаций, шкала Векслера). Установлено статистически значимое снижение воздействия на когнитивные функции (КФ) в группе дифференцированных методов (ДМ) при аорто-коронарном шунтировании (АКШ). Снижения когнитивных функций в группе ДМ в зависимости от возраста не отмечается. Улучшение показателей КФ после АКШ в группе ДМ на уровне тенденции.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аорто-коронарное шунтирование, послеоперационная когнитивная дисфункция.

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS, DEPENDING ON THE METHOD OF SURGERY**

G. Y. Alekseevich, M. V. Rodikov, M. M. Petrova, O. V. Eremina, G. V. Alekseevich  
(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Russia)

**Summary.** The aim of the study was to define the way of coronary artery bypass grafting (CABG), in which there is the least amount of complications in the cognitive sphere. 186 patients were included in the study, who underwent CABG

according to the plan. All patients were divided into two groups, depending on the chosen method of surgical intervention and age (44-59 years, 60-75 years). All patients underwent assessment of cognitive sphere for 1-3 days before and 7-10 days after surgery using a number of neuropsychological tests (MMSE, FAB, the 5 words, clock drawing test, Shultz tables, semantic verbal fluency, Wechsler adult intelligence scale). In a group of differentiated methods (DM) in aorto-coronary bypass grafting (CABG), statistically significant decreasing effect on cognitive function (CF) was shown. Reduction of cognitive functions in a group DM depending on age was not marked. Improvement in KF after CABG in the group DM was on the level of trends.

**Key words:** ischemic heart disease, cardiopulmonary bypass, postsurgical cognitive dysfunction.

В настоящее время аорто-коронарное шунтирование (АКШ) является одной из самых распространенных операций на сердце и считается золотым стандартом лечения ишемической болезни сердца. За 2010 год в РФ было сделано 122 740 операций на сердце, что составило 81,4% от общего числа операций с применением высоких медицинских технологий. Потребность в данном вмешательстве в России составляет 550-600 операций на 100 тыс. человек [3,4].

Для такой распространённости этого вида оперативной тактики есть веские основания: операция АКШ уменьшает клиническую картину стенокардии, увеличивает продолжительность жизни больного и является достаточно безопасной [3,10], а применение искусственного кровообращения (ИК), расширило возможности кардиохирургии [4].

Когнитивные нарушения (КН) – состояние, характеризующееся нарушением памяти или концентрации, обнаруживаемые нейропсихологическим тестированием и клинически проявляется дефицитом познавательных функций и памяти [6,10]. КН, возникающие после операции и связанные с конкретными факторами хирургической тактики и/или влияния анестезии, составляют важную медицинскую и социальную проблему [4,6]. Постоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) относится к дефициту познавательной функции, вследствие операции и/или анестезии, и идентифицируется на основе различия между пред- и послеоперационными периодами [7,12].

Постановка диагноза КН, требует проведения психометрического тестирования [15] до и послеоперационном периодах [12], требует включения в обследование нескольких диагностических методик, т.к. различные тесты выявляют изменения в определенной области и не охватывают весь когнитивный спектр. Суммарная оценка по различным шкалам делает обследование более качественным и исключает возможные неточности при определении имеющихся когнитивных нарушений.

У многих больных после завершения острой фазы послеоперационного периода наблюдается не ухудшение, а улучшение нейрокогнитивных функций [1]. В качестве предполагаемых причин позитивных изменений называют, в первую очередь, улучшение церебральной гемодинамики, а также психологические факторы, такие как уменьшение тревожности и снижение стрессовой нагрузки после успешного завершения операции [1].

Различают ранние и поздние изменения когнитивных функций.

*Ранние нейрокогнитивные изменения* происходят у большинства больных после операции на сердце и преимущественно связаны с целым рядом факторов, вызванных АКШ [5,7]. Они включают в себя микроэмболию (например, при снятии зажима с аорты, имеющих атеросклеротические бляшки, или капли жира и даже воздуха) [10], сочетание гипоперфузии (снижение насыщения мозговой ткани кислородом) [10] и системного воспалительного ответа (связанного с использованием искусственного кровообращения) [10], общий наркоз [5].

Напротив, *поздние нейрокогнитивные изменения*, более вероятно, связаны с возрастом больных, наличием предоперационных неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Распространенность КН после операции в среднем составляет 36,8% [8], этот показатель значительно ва-

рирует по оценкам разных авторов, достигая, по некоторым данным 73,5-86% [8]. Отмечается отсутствие стандартных методов статистической оценки. Наиболее часто для оценки клинически значимых изменений когнитивных функций служит снижение когнитивных функций в двух и более тестах на 20% от исходного уровня [2,3,11,13]. Зависимость развития КН от вида оперативного вмешательства изучена в ряде научных работ. Суть этих работ сводилась, в основном, к сравнению использования или отказа от искусственного кровообращения (ИК). Например, Селнес и соавт. [14] в 2012 году проводил сравнение двух групп больных после АКШ. Не было выявлено существенной разницы в степени снижения когнитивных функций между больными, перенесшими АКШ в условиях ИК, в основной группе, и больными контрольной группы, без ИК. Авторы на основании полученных результатов сделали вывод, что нейрокогнитивное снижение после АКШ не является специфичным для использования ИК [14].

В то же время, с учетом невозможности полного отказа от ИК, актуальным является исследование влияния различных методик [9] и режимов ИК, в том числе различающихся модификациями воздействия на аорту для снижения риска последующего когнитивного снижения.

Целью данного исследования, было сравнение частоты встречаемости и характера когнитивных нарушений после АКШ в условиях ИК, при использовании различных методик хирургического воздействия на аорту.

## Материалы и методы

В исследование включено 186 больных, которым планировалось проведение АКШ. После скрининга часть больных была исключена из обследования: 3 отказались от оперативного вмешательства, 1 смертельный исход вследствие ОНМК, у 1 больного развился инсульт в день операции, 1 инсульт во время операции, 4 осложнения, потребовавшие длительного ИВЛ (более 3-х суток), 2 переведены в другое лечебное учреждение, 3 проведена смена операции, 11 больных не удовлетворяли критериям включения, 11 отказались от повторного тестирования. Итого в исследовании осталось 149 больных. Операция проводилась в условиях ИК. Всем больным оценивалось изменение показателей когнитивной сферы за 1-3 дня до и 7-10 сутки после операции с использованием ряда нейропсихологических тестов:

- Краткая шкала оценки психического статуса MMSE (Mini-mental State Examination, англ.) [Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975]
- Батарея лобной дисфункции (FAB)
- Тест заучивания 5 слов (The 5 words, англ. Dubois B., 2002)
- Тест рисования часов (ТРЧ) (Clock drawing test – CDT, англ.)
- Тест «Таблицы Шульце» (Shultz tables)
- Тест вербальных ассоциаций (ТВА) (semantic verbal fluency (SVF) tests, англ.)
- Шкала интеллекта взрослых Векслера третья редакция (Wechsler Adult Intelligence Scale, англ. - WAIS-III).

Также всем больным проводилась оценка по госпитальной шкале тревоги, депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS), т.к. симптомы депрессии могут искажать интерпретации когнитивного тестирования.

Критериями включения были:



- возраст от 44 до 75 лет;
  - все больные с ИБС, которым показано АКШ в условиях ИК в плановом порядке;
  - больные, имеющие в анамнезе острый инфаркт миокарда и/или стенокардию напряжения II-IV ф.кл.;
  - наличие в анамнезе постинфарктных аневризм левого желудочка;
  - добровольное информированное согласие больного на проведение исследования.
- Критериями исключения были:
- показания для АКШ в экстренном порядке;
  - больные со стойкими последствиями перенесенного ОНМК в анамнезе;
  - повторность проведения кардиохирургической операции;
  - наличие сопутствующих заболеваний – тяжелые проявления ХОБЛ, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, алкоголизм, наркомания, туберкулез;
  - отказ больного от начала или продолжения исследования;
  - количество баллов по шкалам оценки когнитивного статуса: MMSE менее 24 баллов и менее 11 баллов по шкале FAB.

**Хирургическое лечение.** Все больные были прооперированы в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (ФЦССХ) г. Красноярск. Протоколы анестезии и хирургических методов были стандартизированы. После хирургической операции, все больные наблюдались в отделении интенсивной терапии под постоянным мониторингом ЭКГ, гемодинамики и контролем дыхания. Всем больным проводилось АКШ в условиях ИК. Анестезию и перфузию проводили по стандартной схеме.

Больные были разделены на две группы: первая группа с применением обычной методики (ОМ) пережатия аорты (методика Total clamp, англ), где накладываются зажимы на аорту перед отхождением брахиоцефальных артерий (БЦА) и боковой зажим.

Вторая группа, где оперативное лечение применялось с использованием дифференцированных методик (ДМ) пережатия аорты: зажим аорты производится 1 раз (методика Single clamp, англ) и без пережатия аорты (No touch aorta или Heartstring, англ). Heartstring – зажимы на аорту не накладываются и таким образом воздействия на нее не происходит.

Также все больные были разделены на две группы по возрасту: 44-59 лет – средний возраст, 60-75 лет – пожилой возраст.

Строго соблюдались требования Хельсинкской декларации ВМО. Все участники исследования были информированы о том, что результаты исследования будут использоваться для научного анализа и выразили добровольное информированное согласие.

**Статистический анализ.** Для статистического анализа использовался пакет прикладных программ STATISTICA 7.0 for Windows (StatSoft, США). Количественные признаки с распределениями, отличными от нормального, описывались средней  $\pm$  стандартным отклонением (Mean $\pm$ SD), для сравнения групп по качественному признаку использован критерий  $\chi^2$  Пирсона для независимых выборок с поправкой на непрерывность. Во всех видах статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости:  $p < 0,05$ .

Для оценки риска развития ПОКД в группе ДМ производили расчет отношения рисков (ОР) в таблицах сопряженности 2x2, с определением 95% доверительного интервала (95%ДИ). Отношения рисков оценивали как статистически значимые при непопадании в доверительный интервал единицы. Чем больше значение ОР, тем важнее роль этиологического фактора в развитии КН, при RR=1, фактор риска развития осложнений не оказывает воздействия, при RR>1, вероятность развития ухудшений в основной группе выше, а при RR<1 ниже, чем в группе ОМ.

Мы оценивали изменения по сравнению с предоперационным исходным уровнем. Клинически значимым изменением когнитивных функций служило снижение когнитивных функций в двух и более тестах на 20% от исходного уровня.

## Результаты и обсуждение

Обследовано 149 больных, средний возраст которых составил 59,24 $\pm$ 6,63 и колебался от 44 до 72 лет. Женщины составляли 20,13% (30 больных), средний возраст которых составил 62 $\pm$ 5,81 и колебался от 49 до 72 лет. Количество мужчин было 119 (79,86%), средний возраст которых 58,55 $\pm$ 6,66 и колебался от 44 до 72 лет.

В группе ОМ было 88 больных (69 мужчин и 19 женщин), в возрасте от 44 до 70 лет, средний возраст – 59,07 $\pm$ 6,63 лет. В группе больных с ДМ был 61 человек (50 мужчин, 11 женщин), в возрасте от 44 до 70 лет, средний возраст 59,49 $\pm$ 6,67 лет.

Исходно группы больных были сопоставимы между собой по исследуемым параметрам нейропсихологического тестирования.

Таблица 1

Динамика показателей когнитивных функций, до и после оперативного вмешательства

Шкалы	Группа ДМ			Группа ОМ		
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
FAB	15,86 $\pm$ 1,66	15,63 $\pm$ 1,56	0,23	16,31 $\pm$ 1,36	15,75 $\pm$ 1,67	0,0005*
MMSE	27,34 $\pm$ 1,49	26,88 $\pm$ 1,88	0,07	27,53 $\pm$ 1,49	26,75 $\pm$ 2,3	0,002*
Тест заучивания 5 слов	7,32 $\pm$ 1,75	7,85 $\pm$ 2,02	0,01*	7,47 $\pm$ 1,98	7,6 $\pm$ 2,14	0,31
Тест рисования часов	8,9 $\pm$ 1,58	8,8 $\pm$ 1,52	0,63	9,03 $\pm$ 1,4	8,77 $\pm$ 1,5	0,04*
Тест «Таблицы Шульце».	50,52 $\pm$ 17,61	51,47 $\pm$ 19,46	0,4	47,39 $\pm$ 14,53	49,89 $\pm$ 17,42	0,03*
Тест вербальных ассоциаций	16,59 $\pm$ 3,76	15,98 $\pm$ 4,35	0,27	17,25 $\pm$ 3,39	16,56 $\pm$ 3,96	0,04*
Шкала интеллекта взрослых Векслера	10,4 $\pm$ 1,61	9,65 $\pm$ 1,54	0,00004*	10,4 $\pm$ 1,45	9,75 $\pm$ 1,44	0,000003*

Примечание: \* - статистически значимые изменения.

Динамика изменений КФ в группах представлена в таблице 1, где видно, что группа ДМ остается менее подверженной изменениям, в то время как в группе ОМ наблюдается снижение показателей практически во всех проводимых тестах. При сопоставлении обеих групп между собой, видно, что в группе ДМ значимого ухудшения показателей нет  $OR < 1$  95%ДИ после 60 лет ДМ  $< 1$ , это предполагает, что развитие ухудшений значимо выше в группе ДМ (снижение рисков). При анализе улучшений показателей на уровне тенденции можно судить об улучшении КФ в группе ДМ.

Внутри групп отмечается более частое снижение показателей в группе ОМ, изменения произошли в 6 тестах из 7, в то время как в группе ДМ всего в 2 тестах (Векслер и 5 слов), отношение рисков показывает статистически значимое снижение КФ в группе ОМ.

Все больные были разделены на 2 возрастные группы (44-59 лет, 60-75 лет). В таблицах 2 и 3 представлены изменения КФ между группами по возрастной градации.

В возрастной группе до 60 лет число изменившихся тестов одинаково в обеих группах (ухудшение в двух тестах из 7) FAB и Векслер в группе ОМ и тест 5 слов и Векслер в группе ДМ.

Динамика изменений когнитивных функций в возрастной группе до 60 лет

Шкалы	Группа ДМ			Группа ОМ		
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
FAB	16,56±1,54	16,09±1,3	0,07	16,64±1,25	16,09±1,8	0,02*
MMSE	27,62±1,43	27,25±1,75	0,26	27,6±1,48	27,11±2,32	0,16
Тест заучивания 5 слов	7,53±1,81	8,28±1,67	0,02*	7,47±2,06	9,02±1,35	0,19
Тест рисования часов	9,12±1,43	8,43±1,56	0,36	9,23±1,27	9,02±1,35	0,09
Тест «Таблицы Шульте»	50,56±16,48	48,37±11,88	0,58	45,17±12,43	47,79±16,53	0,08
Тест вербальных ассоциаций	16,9±3,1	16,31±4,29	0,33	17,09±3,42	16,79±4,2	0,55
Шкала интеллекта взрослых Векслера	10,34±1,55	9,78±1,45	0,01*	10,47±1,51	9,79±1,42	0,0006*

У больных после 60 лет наибольшие изменения произошли в группе ОМ (4 теста из 7), в то время как в группе ДМ ухудшения отмечены только в одном тесте (Векслер).

Динамика изменений когнитивных функций в возрастной группе после 60 лет ДМ

Шкалы	Группа ДМ			Группа ОМ		
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
FAB	15,1±1,47	15,13±1,68	0,82	15,95±1,39	15,36±1,44	0,007*
MMSE	27,03±1,52	26,48±1,97	0,15	27,46±1,51	26,34±2,24	0,003*
Тест заучивания 5 слов	7,1±1,65	7,37±2,28	0,3	7,48±1,91	7,46±2,15	0,8
Тест рисования часов	8,65±1,73	8,75±1,5	0,5	8,8±1,52	8,48±1,62	0,17
Тест «Таблицы Шульте»	50,48±19,08	54,89±25,15	0,06	49,95±16,4	52,31±18,28	0,22
Тест вербальных ассоциаций	16,24±4,4	15,62±4,4	0,5	17,43±3,39	16,31±3,7	0,03*
Шкала интеллекта взрослых Векслера	10,48±1,7	9,5±1,66	0,0008*	10,34±1,4	9,7±1,48	0,001*

Известно, что после проведенных операций АКШ может наблюдаться не только ухудшение КФ, но и их улучшение. Это и было нами проанализировано.

При сравнении групп по происходящим ухудшениям показателей видно со статистической значимостью  $p=0,03$ , что ДМ имеют меньшие риски развития осложнений над ОМ: ухудшения в 0,44 раза (95%ДИ 0,21-0,91), т.к. снижение ОР<1 и не включение 1 в 95%ДИ, свидетельствует о снижении рисков развития осложнений в группе ДМ.

Оценка факторов риска ухудшений КФ при сравнении групп ДМ с ОМ до 60 лет ОР 0,49 (95%ДИ 0,14-1,64) свидетельствует о меньшем развитии когнитивной дисфункции в группе ДМ. Хотя увеличение рисков при улучшении когнитивных показателей в возрасте до 60 лет более чем в 2 раза (95%ДИ 0,75-6,99) показывает тенденцию к улучшению КФ после оперативного вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Левин Е.А., Постнов В.Г. Психофизиологические исследования в кардиохирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №3. – С.45-49.
2. Левин Е.А., Постнов В.Г., Васяткина А.Г., Жукова О.В. Послеоперационные когнитивные дисфункции в кардиохирургии: патогенез, морфофункциональные корреляты, диагностика // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33. Вып. 4. – С.90-106.
3. Петрова М., Прокопенко С., Еремина О. и др. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования // Врач. – 2014. – №8. – С.75-78.
4. Сабиров Э.Ю., Чичерина Е.Н., Эпштейн А.М. Аортокоронарное шунтирование в лечении больных ишемической болезнью сердца. Современное состояние вопроса // Вятский медицинский вестник. – 2012. – №4. – С.49-54.
5. Anastasiadis K., Argiriadou H., Kosmidis M.H., et al. Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery

Таблица 2

Относительные риски в группе после 60 лет не показывают значимого ухудшения КФ в группе ДМ: ухудшение КФ в 0,47 раз (95%ДИ 0,19-1,52).

Группа обычных методик (ОМ) оказалась наиболее чувствительной к изменениям когнитивной сферы, что отчетливо показывает неоднократное отклонение в нейропсихологических тестах.

В этой группе наиболее восприимчивыми оказались лобно-подкорковые функции. В то время как группа дифференцированных методик (ДМ) выявляет устойчивость когнитивной сферы, затронутыми оказались в основном процессы запоминания, в частности кратковременная память.

Таблица 3

Оценка больных различных возрастных групп не показала значительного влияния на когнитивную сферу какого-либо метода оперативного вмешательства. С неполной значимостью, на уровне тенденции, можно судить об улучшении показателей КФ при ДМ оперативного вмешательства.

ТРЧ оказался в меньшей степени варибельным в обеих группах, что свидетельствует о возможном его исключении из методов нейропсихологического обследования у больных с оперативным вмешательством на сердце (тест высокоспецифичен при лобной дисфункции, а КН при АКШ не достигают степени отклика теста).

Нейропсихологические показатели после АКШ указывают на большую устойчивость КФ группы ДМ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 11.05.2015 г.

using minimal versus conventional extracorporeal circulation: a randomized controlled pilot study // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P.1082-1088.

6. Bilotta F, Gelb A. W., Stazi E., et al. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials // Br J Anaesth. – 2013. – Vol. 110. Is. 1. – P.113-120.

7. Bilotta F, Stazi E., Zlotnik A., et al. Neuroprotective effects of intravenous anesthetics: a new critical perspective // Curr Pharm Des. – 2014. – Vol. 20. Is.34. – P.5469-5475.

8. Hussain M., Berger M., Eckenhoff R.G., Seitz D.P. General anesthetic and the risk of dementia in elderly patients: current insights // Clinical Interventions in Aging. – 2014. – Vol. 9. – P.1619-1628.

9. Isadora Machado Monteiro dos Santos, Júlia Santos Costa Chioffi, Alexandra Dezani Soares, Leticia Neves de Oliveira, Brasília Maria Chiari. Phonological and semantic verbal fluency:

a comparative study in hearing-impaired and normal-hearing people // *Codas*. – 2014. – Vol. 26. Issue 6. – P.434-438.

10. Jensen B.O., Rasmussen L.S., Steinbrüche D.A. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2008. – Vol. 34. Issue 5. – P.1016-1021.

11. Laiss Bertola, Natália B. Mota, Mauro Copelli, Thiago River, Breno Satler Diniz. Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls // *Front Aging Neurosci*. – 2014. – Vol. 6. Issue 185. – P.1-10.

12. Marasco S.F., Sharwood L.N., Abramson M.J. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus

on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 3. Issue 6. – P.961-970.

13. Otomo S., Maekawa K., Goto T., et al. Pre-existing cerebral infarcts as a risk factor for delirium after coronary artery bypass graft surgery // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2013. – Vol. 17. – P.799-804.

14. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction // *Dtsch Arztebl Int*. – 2014. – Vol. 21. Is. 18. – P.119-125.

15. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., Baumgartner W.A. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery // *The new England journal of medicine*. – 2012. – Vol. 366. – P.250-257.

## REFERENCES

1. Levin E.A., Postnov V.G. Psychophysiological studies in cardiac surgery // *Patologia Krovoobraschenia I Kardiokhirurgia*. – 2010. – №3. – P.45-49. (in Russian)

2. Levin E.A., Postnov V.G., Vasyatkina A.G., Zhukova O.V. Postoperative cognitive dysfunctions in cardiac surgery: pathogenesis, morphological and functional correlates, diagnostics // *Sibirskij Nauchnij Meditsinskij Zhurnal*. – 2013. – Vol. 33. Is. 4. – P.90-106. (in Russian)

3. Petrova M., Prokopenko S., Eremina O., et al. Use of citicoline after coronary artery bypass grafting // *Vrach*. – 2014. – №8. – P.75-78. (in Russian)

4. Sabirova E.Y., Chieim E.N., Epshtein A.M. Coronary artery bypass graft in the treatment of coronary heart disease. Actual state of the question // *Vyatskij Meditsinskij Zhurnal*. – 2012. – №4. – P.49-54. (in Russian)

5. Anastasiadis K., Argiriadou H., Kosmidis M.H., et al. Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery using minimal versus conventional extracorporeal circulation: a randomised controlled pilot study // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – P.1082-1088.

6. Bilotta F., Gelb A. W., Stazi E., et al. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials // *Br J Anaesth*. – 2013. – Vol. 110. Is. 1. – P.113-120.

7. Bilotta F., Stazi E., Zlotnik A., et al. Neuroprotective effects of intravenous anesthetics: a new critical perspective // *Curr Pharm Des*. – 2014. – Vol. 20. Is.34. – P.5469-5475.

8. Hussain M., Berger M., Eckenhoff R.G., Seitz D.P. General anesthetic and the risk of dementia in elderly patients: current insights // *Clinical Interventions in Aging*. – 2014. – Vol. 9. –

P.1619-1628.

9. Isadora Machado Monteiro dos Santos, Júlia Santos Costa Chiossi, Alexandra Dezani Soares, Leticia Neves de Oliveira, Brasília Maria Chiari. Phonological and semantic verbal fluency: a comparative study in hearing-impaired and normal-hearing people // *Codas*. – 2014. – Vol. 26. Issue 6. – P.434-438.

10. Jensen B.O., Rasmussen L.S., Steinbrüche D.A. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2008. – Vol. 34. Issue 5. – P.1016-1021.

11. Laiss Bertola, Natália B. Mota, Mauro Copelli, Thiago River, Breno Satler Diniz. Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls // *Front Aging Neurosci*. – 2014. – Vol. 6. Issue 185. – P.1-10.

12. Marasco S.F., Sharwood L.N., Abramson M.J. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 3. Issue 6. – P.961-970.

13. Otomo S., Maekawa K., Goto T., et al. Pre-existing cerebral infarcts as a risk factor for delirium after coronary artery bypass graft surgery // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2013. – Vol. 17. – P.799-804.

14. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction // *Dtsch Arztebl Int*. – 2014. – Vol. 21. Is. 18. – P.119-125.

15. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., Baumgartner W.A. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery // *The new England journal of medicine*. – 2012. – Vol. 366. – P.250-257.

### Информация об авторах:

Алексеевич Галина Юрьевна – аспирант кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: galya.alekseevich@gmail.com; Родиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО; Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО; Еремина Оксана Васильевна – к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО; Алексеевич Григорий Васильевич – аспирант кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО.

### Information About the Authors:

Alekseevich Galina Y. – postgraduate student of the department of nervous diseases with a course of medical rehabilitation, 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1, e-mail: galya.alekseevich@gmail.com; Rodikov Mikhail V. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of nervous diseases with a course of medical rehabilitation; Marina Petrova M. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of outpatient therapy, family medicine and with courses on healthy lifestyles; Eremina Oksana V. – MD, PhD, doctoral student in outpatient therapy, family medicine and with courses on healthy lifestyles; Alekseevich Grigory – postgraduate student of the department of nervous diseases with a course of medical rehabilitation.

© НЕКИПЕЛОВА А.В., КУЛИНЕНКО Ж.Г., ЯКУБОВИЧ А.И., САЛДАМАЕВА Л.С. – 2015

УДК: 616.5-036.12-039.35- 85.874

## НУТРИЦЕВТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ОМЕГА-3

Алла Владимировна Некипелова<sup>1</sup>, Жанна Григорьевна Кулиненко<sup>1</sup>, Андрей Игоревич Якубович<sup>2</sup>, Людмила Сергеевна Салдамаева<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения министерства здравоохранения Хабаровского края, ректор – д.м.н., проф. Г.В. Чижова; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** В работе приводятся собственные данные о применении полиненасыщенных жирных кислот омега-3 в



составе комплексной терапии у 38 больных псориазом в течение 6 недель. В результате проведенного исследования была достигнута значительная положительная динамика кожного процесса у 31 из 38 (81,58%) больных, получавших необходимую суточную дозу ПНЖК  $\omega$ -3 (1,6 мг/в сутки).

**Ключевые слова:** псориаз, полиненасыщенные жирные кислоты, ПНЖК омега-3, нутрицевтивная поддержка, диета.

## NUTRITIONAL SUPPORT FOR PSORIATIC PATIENTS WITH THE USAGE OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS OMEGA-3 TYPE

A. V. Nekipelova<sup>1</sup>, J. G. Kulinenko<sup>1</sup>, A. I. Yakubovich<sup>2</sup>, L. S. Saldamaeva<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Postgraduate institute for public health specialists Khabarovsk Territory, Russia,  
<sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Original investigational data on the polyunsaturated fatty acids Omega-3 type usage as a part of complex therapy for 6 weeks in 38 psoriatic patients are represented. Considerable positive dynamics in the skin damage was achieved in 31 from 38 (81,58%) patients, treated with polyunsaturated fatty acids omega-3 type at the regime – 1,6 mg/day.

**Key words:** psoriasis, polyunsaturated fatty acids omega-3 type, nutritional support, diet.

Значительная распространённость псориаза среди населения, длительное и нередко тяжёлое течение, приводящее к инвалидности, позволяет отнести его к категории социально-значимых заболеваний [3]. Наличие длительно существующего псориаза у большинства больных вызывает проблемы в выборе профессии, что негативно отражается на их социальном статусе. Манифестные проявления псориаза, особенно на видимых участках кожного покрова, нередко вызывают депрессию, что приводит к снижению качества жизни [7].

Патогенетические изменения при псориазе сложны и до конца не изучены. Доказано, что в патогенезе псориаза имеют большое значение нарушения липидного обмена [8,9,12,13]. Именно с циркулирующими липидами связано начало каскада метаболических путей арахидоновой кислоты в клетках. Наряду с пролиферацией кератиноцитов, миграцией клеток воспаления и феноменом иммунологической амплификации каскад арахидоновой кислоты признаётся одной из основных мишеней фармакотерапии псориаза [10].

Выявленные патогенетические изменения у больных псориазом показывают, что они нуждаются не только в медикаментозной, но и нутрицевтивной поддержке. Эту необходимую поддержку обеспечивают полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) омега-3 ( $\omega$ -3), являясь эссенциальными факторами питания [1,14,15].

ПНЖК класса  $\omega$ -3 содержатся в рыбьем жире, льняном масле, масле грецкого ореха. ПНЖК класса  $\omega$ -6 содержатся в подсолнечном и кукурузном масле, присутствуют в рапсовом масле. ПНЖК класса  $\omega$ -9 находятся в оливковом масле. Они незаменимы для нормального обмена веществ в организме человека. Существуют две основные разновидности ПНЖК:  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6. Эти ПНЖК важны для здоровья человека, так как они участвуют в одних и тех же биохимических маршрутах. Изменение соотношения  $\omega$ -6/  $\omega$ -3 приводит к изменению отношений концентраций различных лейкотриенов и простагландинов, вызывая тем самым различные физиологические эффекты [16,17].

В качестве источника ПНЖК используются растительные масла (подсолнечное, кукурузное, хлопковое), содержащие ПНЖК преимущественно  $\omega$ -6, представителями которых являются линолевая (С 18:2) и арахидоновая (С 20:4) кислоты. Не менее важное значение имеют ПНЖК семейства  $\omega$ -3, содержащиеся в большом количестве в ихтиеном жире, которым богаты морские млекопитающие (тюлени, моржи, киты), а также сельдь, лосось, печень трески. Представителями этих кислот являются линоленовая (С 18:3), эйкозапентаеновая (ЭПК С 20:5), докозагексаеновая (ДГК С 22:6), докозапентаеновая (С 22:5) кислоты. ДГК и ЭПК стабилизируют иммунные функции путём активации макрофагально-плазмочеточной реакции в лимфоидных органах, стимуляции активности перитонеальных макрофагов, а также регулируют производство гормонов тканей – простагландинов, участвующих в регуля-

ции образования Т-лимфоцитов [2,4,21].

Под влиянием ПНЖК  $\omega$ -3 отмечается снижение синтеза секреции провоспалительных цитокинов, происходит активация протеинкиназы С, образуются противовоспалительные эйкозаноиды. ПНЖК  $\omega$ -3 эффективны при воспалительных заболеваниях с аутоиммунным механизмом: при ревматоидном артрите [20], системной красной волчанке [8]. Отмечено положительное действие ПНЖК  $\omega$ -3 при хроническом гломерулонефрите [4], в том числе в сочетании с хронической почечной недостаточностью [5].

Имеются обоснованные данные о положительном влиянии ПНЖК  $\omega$ -3 у больных псориазом [2,14,15]. ПНЖК  $\omega$ -3 рекомендуется включать в пищу больным псориазом для коррекции имеющихся патогенетических нарушений [6,11,18,19,22]. Доказано, что в результате проведенной коррекции у больных псориазом восполняется возникающий дефицит и повышается общее содержание ПНЖК  $\omega$ -3, наблюдается положительный противовоспалительный эффект, уменьшается активность течения дерматоза и количество рецидивов заболевания [9].

В современных условиях, больные псориазом нуждаются в сбалансированном питании, которое содержит необходимое количество ПНЖК  $\omega$ -3. Наиболее рациональной и полезной диетой для больных псориазом можно считать 5-й стол основного варианта диеты, в сочетании с ПНЖК  $\omega$ -3. Диетологи рекомендуют употреблять рыбу лососевых пород такую, как лосось, сельдь, сардины, тунец, анчоус, скумбрия, содержащую ПНЖК  $\omega$ -3 [1]. Употребление 100-130 г в день рыбы соответствует суточной норме ПНЖК  $\omega$ -3. Рекомендуемая в РФ величина физиологической потребности ПНЖК для взрослого человека составляет 8-10 г/сутки ПНЖК  $\omega$ -6 и 0,8-1,6 г/сутки ПНЖК  $\omega$ -3. Оптимальное соотношение  $\omega$ -6 к  $\omega$ -3 должно составлять 5-10:1.

Цель работы: изучить клиническую эффективность применения ПНЖК  $\omega$ -3 («Витрум кардио омега 3») и продуктов питания, содержащих ПНЖК  $\omega$ -3 в терапии больных вульгарным псориазом.

### Материалы и методы

Больные вульгарным псориазом (L 40.0) 38 человек (25 женщин и 13 мужчин в возрасте от 12 до 74 лет) получали ПНЖК  $\omega$ -3 («Витрум кардио омега 3») в желатиновых капсулах по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 недель, а затем по 1 капсуле 1 раз в день в течение 4 недель.

Терапия больных вульгарным псориазом была продолжена в течение 6 недель продуктами питания, содержащими ПНЖК  $\omega$ -3 в виде Салата «Амурский»<sup>1</sup>, который содержит суточную норму ПНЖК  $\omega$ -3 – 1,6

<sup>1</sup>Внедрена технология, которая признана рационализаторской и принята к использованию (рационализаторское предложение № 60,61 от 10.12.2012).

мг. В Салат «Амурский» входит: лосось – 70 г, морковь – 25 г, грецкий орех очищенный – 5 г, зелень салата – 5 г, льняное масло – 5 г (всего 110 г). Химический состав и энергетическая ценность продуктов питания в салате «Амурский»: 263,5 ккал (белки – 22,5 г, жиры – 17,99 г, углеводы – 2,7 г).

Салат «Амурский», содержащий ПНЖК  $\omega$ -3, назначается в качестве нутрицевтивной поддержки, для рационального лечебного питания, для использования его в лечебно-реабилитационных мероприятиях больных псориазом в составе комплексной и (моно-) терапии. Салат «Амурский» показан больным ежедневно от 2 до 6 недель в период реконвалесценции и во время диспансерного наблюдения.

Лечебный комплекс больным с псориазом был основан на дифференцированном подходе к каждому больному с учетом сопутствующей патологии и общего состояния. Больным проведено клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр больного и биохимические лабораторные исследования (общий холестерин [ОХС], триглицериды [ТГ], липопротеиды очень низкой плотности [ЛПОНП], липопротеиды низкой плотности [ЛПНП], липопротеиды высокой плотности [ЛПВП], индекс атерогенности [ИА]).

Для оценки клинической эффективности лечения использовали индекс PASI. Клиническое выздоровление псориаза регистрировалось в тех случаях, когда имел место полный регресс высыпаний, исчезновение субъективной симптоматики и снижение индекса PASI на 96-100%. Значительным улучшением считались: достижение регресса клинических симптомов и снижение индекса PASI не менее чем на 76-95%, а также исчезновение субъективных симптомов. Улучшение рассматривалось как снижение индекса PASI, регресс клинических и субъективных симптомов не менее, чем на 26-75%. Отсутствие эффекта от проводимой терапии было расценено в случае стабильности состояния кожного процесса и индекса PASI не менее, чем на 26%.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием компьютерных программ, Statistica v. 7 (Statsoft, USA), MS Excel-2007. Из совокупности данных рассчитывались средняя арифметическая взвешенная вариационного ряда ( $\bar{X}$ ),  $\delta$  – среднее квадратическое отклонение, статистическая значимость (t), ошибка средней арифметической ( $m$ ) и доверительный интервал колеблемости ( $\bar{X} \pm 2m$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Оценена эффективность применения ПНЖК  $\omega$ -3 в лечении у 38 больных псориазом, которые употребляли ПНЖК  $\omega$ -3 («Витрум кардио омега 3») в течение 6 недель, а затем нутрицевтивную поддержку: салат «Амурский», который содержит продукты, соответствующие содержанию суточной норме ПНЖК  $\omega$ -3 (не менее 0,8-1,6 мг в день), в течение 6 недель.

При употреблении ПНЖК  $\omega$ -3 в комплексной терапии у больных псориазом наблюдалось статистически значимое снижение ОХС с  $4,73 \pm 0,063$  до  $4,21 \pm 0,0627$  ммоль/л ( $N=5,2 \pm 0,22$  ммоль/л) ( $p < 0,01$ ); ТГ с  $1,24 \pm 0,04$  до  $0,94 \pm 0,039$  ммоль/л ( $N=1,11 \pm 0,08$  ммоль/л) ( $p < 0,01$ ); ЛПОНП с  $0,248 \pm 0,027$  до  $0,188 \pm 0,017$  ммоль/л ( $N=0,21 \pm 0,02$  ммоль/л) ( $p > 0,05$ ); ЛПНП с  $4,03 \pm 0,26$  до  $3,15 \pm 0,026$  ммоль/л ( $N=2,69 \pm 0,27$  ммоль/л) ( $p < 0,001$ ); ИА с  $4,03 \pm 0,024$  у.е. до  $2,36 \pm 0,039$  у.е. ( $N=2,25 \pm 0,148$  у.е.) ( $p < 0,001$ ) и увеличение ЛПВП с  $0,94 \pm 0,036$  до  $1,25 \pm 0,03$  ммоль/л ( $N=1,45 \pm 0,15$  ммоль/л) ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о нормализации показателей липидного обмена.

Индекс PASI при этом снижался с  $24,2 \pm 2,23$  до  $4,6 \pm 0,51$  баллов, что составляет 81% – значительное улучшение (рис. 1).

В результате проведенного комплексного лечения

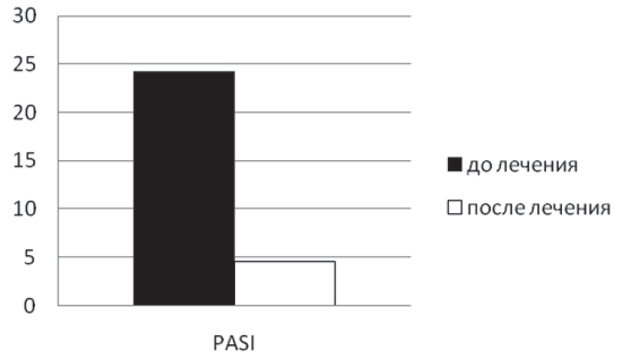


Рис. 1. Динамика индекса PASI в терапии ПНЖК  $\omega$ -3.

клиническое выздоровление наступило у 9 (23,69%) больных, значительное улучшение у 22 (57,89%), улучшение у 7 (18,42%). Результаты комплексной терапии представлены на рисунке 2.

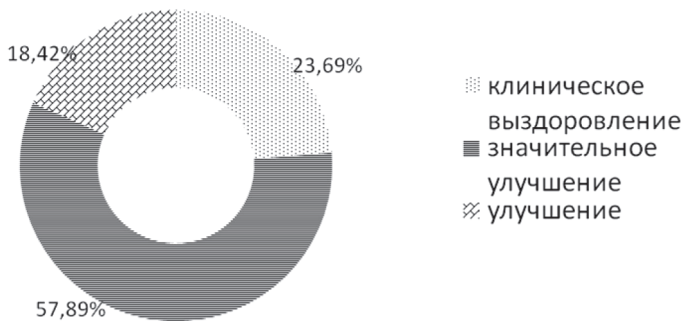


Рис. 2. Эффективность терапии больных псориазом, получавших ПНЖК  $\omega$ -3.

Таким образом, проведенная комплексная терапия с включением ПНЖК  $\omega$ -3 в течение 6 недель и нутрицевтивная поддержка в течение последующих 6 недель у больных псориазом способствовала наряду с нормализацией показателей липидного обмена, клиническому выздоровлению и значительному улучшению кожного процесса, повышению эффективности терапии.

#### Практические рекомендации:

1. Предложена рациональная комплексная терапия для больных вульгарным псориазом с помощью ПНЖК  $\omega$ -3 («Витрум кардио омега 3») в течение 6 недель и нутрицевтивная поддержка, содержащая необходимые для больных псориазом ПНЖК  $\omega$ -3 последующих 6 недель.
2. Рекомендуемая нутрицевтивная поддержка включает продукты, содержащие ПНЖК  $\omega$ -3 (не менее 0,8-1,6 мг в день), которые входят в состав Салата «Амурский».

Таким образом, терапия больных вульгарным псориазом ПНЖК  $\omega$ -3 («Витрум кардио омега 3») и нутрицевтивной поддержки патогенетически обоснована и полезна, она способствуют клиническому выздоровлению и значительному улучшению у 31 из 38 (81,58%) больных. Проведенная комплексная терапия с включением ПНЖК  $\omega$ -3 («Витрум кардио омега 3») и нутрицевтивной поддержки в течение 12 недель у больных вульгарным псориазом приводит к нормализации показателей липидного обмена: значимому снижению содержания ОХС ( $p < 0,01$ ), ТГ ( $p < 0,01$ ), ЛПНП ( $p < 0,001$ ), ИА ( $p < 0,001$ ), тенденции к нормализации содержания ЛПОНП ( $p > 0,05$ ) и статистически значимому повышению ЛПВП ( $p < 0,01$ ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.**

ял. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми

авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 17.05.2015.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диетология (руководство) / Под ред. А.Ю. Барановского – СПб.: Питер, 2008. – 1024 с.
2. Коляденко В.Г., Андрашко Ю.В., Водяник М.А., Чернышов П.В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности лечения псориаза комплексом N-3 полиненасыщенных жирных кислот витаминами D<sub>3</sub> и A // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – №1. – С.31-35.
3. Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Дерматология в России. Реальность и перспективы // Вестник дерматол и венерол. – 2004. – №2. – С.4-11.
4. Ладодо К.С., Левачёв М.М., Наумова В.И. и др. Опыт применения рыбьего жира «Полиен» в педиатрической практике // Вопросы питания. 1996. – №2. – С.22-25.
5. Маслова Е.Я., Самсонов М.А., Погожева А.В. Изучение влияния полиненасыщенных жирных кислот омега-3 на клинико-биохимические показатели и азотвыделительную функцию почек у больных с хронической почечной недостаточностью // Вопросы питания. – 1992. – №5. – С.15.
6. Некипелова А.В. Использование полиена в комплексной терапии больных псориазом // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: материалы VIII Международного конгресса, 21-25 сентября 2009, г. Хабаровск. – Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКСЗ, 2009. – С.205-208.
7. Новицкая Н.Н., Якубович А.И. Качество жизни и псориаз: психологические аспекты // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – №2. – С.8-13.
8. Решетняк Т.М., Аликберова З.С., Насонов Е.Л. Принципы лечения антифосфолипидного синдрома при системной красной волчанке // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70. №5. – С.83-85.
9. Ступин А.В., Юцковский А.Д., Латышев Н.А. Природные факторы Приморского края в терапии и реабилитации больных псориазом / А.В. Ступин // Российский журнал кожных и венерических болезней – 2007. – №5. – С.17-19.
10. Шилов В.Н. Псориаз – решение проблемы (этиология, патогенез, лечение). – М.: Издатель В.Н. Шилов, 2001. – 304 с.
11. Юцковский А.Д., Латышев Н.А., Касьянов С.П. и др. Об эффективности полиненасыщенных жирных кислот в комбинированной амбулаторной терапии псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – №1. – С.27-29.

12. Якубович А.И., Салдамаева Л.С. Клиническая характеристика больных псориазом с нарушениями липидного обмена // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №3. – С.101-104.
13. Якубович А.И., Салдамаева Л.С. Влияние комплексной терапии на динамику суставного синдрома у больных псориазом на фоне нарушений липидного обмена // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – №4. – С.54-57.
14. Bittiner S.B., Tucker W.F.Y., Bleehen S.S. Fish oil of dietary in psoriasis – a double – blind randomized placebo – controlled trial // British J. Dermatol. – 1988. – Vol. 118. №1. – P.25-26.
15. Bjerneboe A., Smith A.K., Bjerneboe G.E. Effect of dietary supplementation with n-fatty acids in clinical manifestations of psoriasis // British J. Dermatol. – 1988. – Vol. 118. №1. – P.77-83.
16. Camp R.D.R., Russel J.R., Brain S., et al. Production of intraepidermal microabscesses by topical application of leukotriene B<sub>4</sub>. // J. Invest Dermatol. – 1984. – Vol. 82. – P.202-207.
17. Corey E.J., Shih C., Cashman J.R. Docosahexaenoic acid is a strong inhibitor of prostaglandin but not leukotriene biosynthesis // Proc Natl Acad Sci (USA). – 1983. – Vol. 80. – P.3581-3587.
18. Frati C., Bevilacqua L., Apostolico V. Association of etretinate and fish oil in psoriasis therapy. Inhibition of hypertriglyceridemia resulting from retinoid therapy after fish oil supplementation // Acta Dermatol (Stockh). – 1991. – Vol. 186. Suppl. – P.151-153.
19. Gupta A.K., Ellis C.N., Teilnes D.C. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis // Br. J. Dermatol. – 1989. – Vol. 120. – P.801-807.
20. Kremer J.M., Lawrence D. A., Petrillo G. F., et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. №8. – P.1107-1114.
21. Rola-Pleszczynski M., Lemaire I. Leukotrienes augment interleukin-1 production by human monocytes // J.Immunol. – 1985. – Vol. 135. – P.3958-3961.
22. Ziboh V.A., Cohen K.A., Ellis C.N. Effects of dietary supplementation of fish oil on neutrophil and epidermal fatty acids: Modulation of the clinical course of psoriatic subjects // Arch Dermatol. – 1986. – Vol. 122. – P.1277-1281.

## REFERENCES

1. Dietology (Handbook) / Ed. A.Y. Baranovskiy. – St. Petersburg: Piter, 2008. – 1024 p. (in Russian)
2. Kolyadenko V.G., Andrashko Y.V., Vodyanik V.A., Chernyshov P.V. Clinical-immunological value of psoriasis treatment by N-3 complex of polyunsaturated fatty acids vitamins D<sub>3</sub> and A // Vestnik dermatologii i venereologii. – 2003. – №1. – P.31-35. (in Russian)
3. Kubanova A.A., Tikhonova L.I. Dermatology in Russia. Reality and perspectives // Vestnik dermatologii i venereologii. – 2004. – №2. – P.4-11. (in Russian)
4. Ladodo K.S., Levachev M.M., Naumova V.I., et al. The experience of the fish tallow “Polyen” in pediatric practice // Voprosy pitania. – 1996. – №2. – P.22-25. (in Russian)
5. Maslova E. Y., Samsonov M.A., Pogosheva A. V. Investigation of polyunsaturated fatty acids omega-3 for the clinical-biochemical indexes and renal nitrogen-eliminated function in patients with chronic renal // Voprosy pitania. – 1992. – №5. – P.15. (in Russian)
6. Nekipelova A.V. Polyene usage in the complex therapy of psoriasis // Evidence-based medicine is the fundament of modern health care: materials of the VIII International congress, September, 21-25, 2009, Khabarovsk. – Khabarovsk, Publishing-editorial center, Institute for post-graduate medical education, 2009. – P.205-208. (in Russian)
7. Novitskaya N.N., Yakubovich A.I. Quality of life and psoriasis: psychological aspects // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2008. – №2. – P.8-13. (in Russian)

8. Reshetnyak T.M., Alikberova Z.S., Nasonov E.L. Antiphospholipid syndrome treatment principals in patients with systemic red lupus // Therapeuteskij Arkhiv. – 1998. – Vol. 70. №5. – P.83-85. (in Russian)
9. Stupin A.V., Yutskovskiy A.D., Latyshev N.A. Primorskiy kraj natural factors in the patients therapy and rehabilitation / A.V. Stupin // Rossijskij Zhurnal Kozhnikh I Venericheskikh Boleznij. – 2007. – №5. – P.17-19. (in Russian)
10. Shilov V.N. Psoriasis – solving the problem (etiology, pathogenesis, treatment). – Moscow: Publisher V.N. Sholov, 2001. – 304 p. (in Russian)
11. Yutskovskiy A.D., Latyshev N.A., Kasyanov S.P., et al. About polyunsaturated fatty acid effectiveness in the combined out-patient treatment of psoriasis / A.D. Yutskovskiy // Vestnik dermatologii i venereologii. – 1999. – №1. – P.27-29. (in Russian)
12. Yakubovich A. I., Saldamaeva L. S. Clinical characteristics of patients with psoriatic arthritis with lipid metabolism disorders // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2014. – №3. – P.101-104. (in Russian)
13. Yakubovich A.I., Saldamaeva L.S. Influence of complex therapy on the dynamics of articular syndrome in patients with psoriasis on the background of lipid disorders // Russian journal of skin and venereal diseases. – 2014. – №4. – P.54-57. (in Russian)
14. Bittiner S.B., Tucker W.F.Y., Bleehen S.S. Fish oil of dietary in psoriasis – a double – blind randomized placebo – controlled trial // British J. Dermatol. – 1988. – Vol. 118. №1. – P.25-26.
15. Bjerneboe A., Smith A.K., Bjerneboe G.E. Effect of dietary



supplementation with n-fatty acids in clinical manifestations of psoriasis // British J. Dermatol. – 1988. – Vol. 118. №1. – P.77-83.

16. *Camp R.D.R., Russel J.R., Brain S., et al.* Production of intraepidermal microabscesses by topical application of leukotriene B<sub>4</sub>. // J. Invest Dermatol. – 1984. – Vol. 82. – P.202-207.

17. *Corey E.J., Shih C., Cashman J.R.* Docosahexaenoic acid is a strong inhibitor of prostaglandin but not leukotriene biosynthesis // Proc Natl Acad Sci (USA). – 1983. – Vol. 80. – P.3581-3587.

18. *Frati C., Bevilacqua L., Apostolico V.* Association of etretinate and fish oil in psoriasis therapy. Inhibition of hypertriglyceridemia resulting from retinoid therapy after fish oil supplementation // Acta Dermatol (Stockh). – 1991. – Vol. 186. Suppl. – P.151-153.

19. *Gupta A.K., Ellis C.N., Teitnes D.C.* Double-blind, placebo-

controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis // Br. J. Dermatol. – 1989. – Vol. 120. – P.801-807.

20. *Kremer J.M., Lawrence D. A., Pettilo G. F., et al.* Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. №8. – P.1107-1114.

21. *Rola-Pleszczynski M., Lemaire I.* Leukotrienes augment interleukin-1 production by human monocytes // J.Immunol. – 1985. – Vol. 135. – P.3958-3961.

22. *Ziboh V.A., Cohen K.A., Ellis C.N.* Effects of dietary supplementation of fish oil on neutrophil and epidermal fatty acids: Modulation of the clinical course of psoriatic subjects // Arch Dermatol. – 1986. – Vol. 122. – P.1277-1281.

#### Информация об авторах:

Некипелова Алла Владимировна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии, e-mail: nekipelova1@gmail.com; Кулиненко Жанна Григорьевна – врач-диетолог, ассистент кафедры внутренних болезней; Якубович Андрей Игоревич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, e-mail: divanand@mail.ru; Салдамаева Людмила Сергеевна – врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, e-mail: d.saldamaeva@mail.ru.

#### Information About the Authors:

Nekipelova Alla V. – MD, PhD, assistant professor, department of infectious diseases and dermatology, e-mail: nekipelova1@gmail.com; Kulinenko Janna G. – assistant department of terapie, dietologist; Yakubovich A. I. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, department of dermatology course of medical cosmetology Irkutsk State Medical University, e-mail: divanand@mail.ru; Saldamaeva L.S. – dermatovenereologist, e-mail: d.saldamaeva@mail.ru.

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

---

© ЗОЛОТАРЕВ П.Н., КРАСНОВА Н.Н. – 2015  
УДК 614.2

### МНЕНИЕ СОТРУДНИКОВ С ВЫСШИМ ОБРАЗОВАНИЕМ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА РАБОТЫ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ

*Павел Николаевич Золотарев<sup>1</sup>, Наталья Николаевна Краснова<sup>2</sup>*

(<sup>1</sup>Медицинский университет «РЕАВИЗ», ректор – д.м.н., проф. Н.А. Лысов, кафедра морфологии и патологии, зав. – к.м.н., доц. А.А. Супильников; <sup>2</sup>Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, гл. врач – Д.Н. Купцов)

**Резюме.** В работе проведена оценка аналитического этапа работы клиничко-диагностических лабораторий на основе мнений их сотрудников, имеющих высшее образование. Выявлена четкая взаимосвязь между оценкой аналитического этапа лабораторных исследований и возрастными группами респондентов, а также стажем работы респондентов. Установлено, что специалисты со второй категорией и без категории, также как и сотрудники, работающие на должности биолога, чаще, чем другие специалисты высоко оценивали аналитический этап. Высоко оценивают аналитический этап, в основном, сотрудники медицинских центров и частных лабораторий. Такую же высокую оценку дают и сотрудники лабораторий частной формы собственности в отличие от сотрудников государственных лабораторий.

**Ключевые слова:** аналитический этап, лабораторные исследования, специалист лабораторной медицины, мнение.

### OPINION OF THE SPECIALISTS WITH HIGHER DEGREE AS A CRITERION FOR RATING THE QUALITY OF CLINIC-DIAGNOSTIC LABORATORIES WORK

*P. N. Zolotarev<sup>1</sup>, N.N. Krasnova<sup>2</sup>*

(<sup>1</sup>Medical University "REAVIZ", Samara, Russia; <sup>2</sup>Samara Regional Clinical Hospital name after V.D. Seredavin, Russia)

**Summary.** The work includes evaluation of analytic phase of clinic-diagnostic laboratories work based on opinion of the specialists with higher degree. It has revealed well-defined dependence between evaluation of analytic phase of laboratory researches and the age of the respondents and also their seniority. It has established that the specialists of the second qualifying rank and the ones without qualifying rank and the specialists in biology often than other specialists gave the higher evaluation of analytic phase. In the main employees of medical centers and private laboratories gave high rank to the analytic phase. So did employees of private laboratories unlike employees of state laboratories.

**Key words:** analytic phase, laboratory researches, specialists on laboratory medicine, opinion.

В настоящее время основным направлением развития лабораторной медицины на территории РФ является существенный рост количества клинико-диагностических лабораторий, при низкой централизации данной сферы [6].

Факт низкой централизации лабораторной службы может существенно сказаться на качестве оказания медицинской помощи, тогда как обеспечение качества (достоверности) лабораторных исследований следует проводить на всех этапах: преаналитическом, аналитическом, постаналитическом [1,3].

В литературе также отмечается, что среди проблем лабораторной медицины, влияющих на качество и доступность лабораторных исследований, выявляются и проблемы кадрового обеспечения.

Так, в настоящее время в сфере лабораторной медицины Российской Федерации работает более 16000 специалистов с высшим образованием, при этом менее половины из них имеют высшее медицинское образование. Тенденция к снижению процента специалистов с высшим медицинским образованием обусловлена отсутствием престижа специальности клинической лабораторной диагностики и низким уровнем заработной платы. При этом, специалисты с высшим образованием мало или совсем не уделяют внимание ряду трудовых функций Проекта профессионального стандарта специалиста в области лабораторной диагностики [5,8].

Оценка количественной характеристики владения различными видами лабораторных исследований специалистами клинической лабораторной диагностики (КДЛ) показала, что большая часть сотрудников (90,35%) владеет всего от трех до восьми (из двенадцати возможных) видами исследований, при этом большая часть (72,31%) выполняет всего от трех до шести видов. Более половины сотрудников (50% и более) владеют и выполняют только общеклинические, гематологические и биохимические виды исследований [2].

Для оценки качества оказываемых услуг, а в частности качества лабораторных исследований, разработано большое количество методов, одним из которых является оценка мнения специалистов лабораторной медицины о выполняемых ими трудовых функций [4].

Так, в работе Л.А. Хоровской (2008), где приводится мнение сотрудников КДЛ г. Санкт-Петербурга о качестве работы лабораторий, установлено, что 40,9% респондентов оценивают работу на высоком уровне; 54,3% респондентов оценивали работу на среднем уровне; 1% опрошенных не были довольны качеством работы лаборатории; 3,8% респондентов затруднились ответить на поставленный вопрос [7].

При этом, стоит отметить, что при оценке качества работы медицинской лаборатории, сотрудникам предлагалось комплексно оценить лабораторный процесс, включающий в себя и преаналитический, и аналитический, и постаналитический этапы, тогда как не всегда преаналитический и постаналитические этапы входят в компетенцию сотрудников КДЛ [3].

Таким образом, в ходе проведения анализа литературы, нами не были отмечены источники, которые отражали бы мнение специалистов лабораторной медицины только о качестве аналитического этапа лабораторных исследований. Всё вышесказанное и послужило основанием для проведения комплексного изучения данного вопроса.

**Цель исследования:** провести оценку аналитического этапа работы медицинских лабораторий на основе мнений сотрудников с высшим образованием.

### Материалы и методы

В данной работе были использованы материалы, полученные в результате анкетирования 83 сотрудников клинико-диагностических лабораторий (КДЛ) Самарской области, имеющих высшее образование.

Само анкетирование респондентов проводилось во время обучения сотрудников на базе НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ» в 2014 году, а также в рамках проведения региональных тематических конференций на территории Самарской области.

При проведении опроса, специалистам, работающим в КДЛ, предлагалось оценить аналитический этап работы лаборатории, в которой они работают. Сотрудникам предлагалось выбрать один из вариантов ответа: аналитический

этап работы лаборатории соответствует высокому уровню, среднему уровню, низкому уровню, или «затрудняюсь ответить».

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica v.6.0 и Excel 2007 (MS Office 2007, USA). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди опрошенных сотрудников КДЛ 100% всех респондентов были женщины.

Распределение респондентов по возрасту выглядит следующим образом: 18-30 лет – 22,89%; 31-45 лет – 28,92%; 46-55 лет – 25,30%; 56 лет и старше – 22,89%.

Специалистов, работающих в лабораториях: областных больниц – 12,05%; городских больниц – 15,66%; поликлиник – 14,46%; диспансеров и станций переливаний крови – 14,46%; центральных районных больниц – 15,66%; медицинских центров – 13,25%; а также в частных лабораториях – 14,46%.

Заведующих КДЛ было 19,28%; врачей КЛД – 43,37%; врачей-лаборантов – 13,25%; биологов – 24,10%.

Распределение опрошенных между КДЛ различной формы собственности показало, что 73,49% всех специалистов работают в лабораториях, которые относятся к государственной форме собственности, и лишь 26,51% в лабораториях частной формы.

77,11% всех опрошенных респондентов имели квалификационную категорию, при этом 15,66% из них высшую категорию, 48,19% – первую категорию, а 13,25% – вторую квалификационную категорию.

Оценивая профиль высшего образования респондентов, можно отметить, что 46,98% всех опрошенных имели высшее медицинское образование, тогда как 53,02% имели высшее биологическое или иное высшее образование.

Информация о распределении опрошенных респондентов по стажу работы в сфере лабораторной диагностики свидетельствует о том, что сотрудников со стажем до 10 лет было 31,33%; 10-19 лет – 16,87%; 20-29 лет – 31,33%, а со стажем 30 лет и старше – 20,48%.

Было установлено, что большинство респондентов (55,40%) ответили, что аналитический этап работы их лаборатории соответствует среднему уровню, а 41,00% респондентов ответили, что соответствует высокому. Низкий уровень аналитического этапа отмечают только три респондента (3,60% всех опрошенных респондентов).

Распределение оценки аналитического этапа работы медицинских лабораторий относительно возраста, стажа, должности, квалификационной категории, места работы, специфики высшего образования респондентов, представлено ниже.

При распределении оценки аналитического этапа работы медицинской лаборатории относительно возраста респондентов было установлено, что наиболее высоко оценивают аналитический этап выполнения лабораторных исследований специалисты в возрасте от 18 до 30 лет (63,20% всех опрошенных респондентов данной возрастной группы). Тогда как противоположная картина отмечается среди респондентов в возрастной группе «56 лет и старше». Среди респондентов данной возрастной группы только 21,10% опрошенных высоко оценили аналитический этап, а большая часть респондентов из этой группы (63,20%) оценили на уровне среднего. Также стоит отметить, что именно в этой возрастной группе представлены респонденты, оценившие уровень работы медицинских лабораторий как низкий (15,80% респондентов) ( $\chi^2=15,858$ ;  $p=0,015$ ).

Аналогичная картина прослеживается и при анализе характера оценки аналитического этапа работы медицинских лабораторий среди респондентов, имеющих различный стаж. Так установлено, что среди специалистов со стажем до 10 лет, большая часть опрошенных (61,50% респондентов) высоко оценивает аналитический этап. Тогда как среди специалистов со стажем 30 лет и больше всего 11,80% респондентов считают, что аналитический этап лабораторий, в которых они работают, соответствует высокому уровню ( $\chi^2=13,591$ ;  $p=0,035$ ).

Информация о характере оценки аналитического этапа

работы медицинской лаборатории относительно должности респондентов позволяет установить, что заведующие лабораториями, врачи КЛД и врачи-лаборанты наиболее часто (от 45,50 до 66,70% всех опрошенных респондентов данных групп) оценивают работу аналитического этапа своих лабораторий на среднем уровне. Специалисты же, занимающие должность биолога, наоборот, чаще оценивают аналитический этап работы лабораторий на высоком уровне (65,00% всех опрошенных респондентов данной группы).

Также стоит отметить, что 18,20% всех опрошенных респондентов в должности врачей-лаборантов, оценили уровень работы аналитического этапа как низкий ( $\chi^2=15,216$ ;  $p=0,019$ ).

При оценке распределения аналитического этапа работы КДЛ, относительно квалификационной категории респондентов, видно, что респонденты с высшей категорией поровну распределены на две группы, одна из которых оценивает аналитический этап на высоком уровне, а другая на среднем (по 46,20% респондентов высшей категории в каждой группе). Однако основная группа специалистов с первой категорией (75,00% всех опрошенных специалистов с первой категорией) оценивают аналитический этап на среднем уровне, тогда как большая часть респондентов со второй категорией и вообще без категории оценивают аналитический этап своих лабораторий на высоком уровне (63,60% и 63,20% респондентов) ( $\chi^2=15,139$ ;  $p=0,019$ ).

Также установлено, что 72,70% респондентов лабораторий медицинских центров и 100,00% специалистов частных медицинских лабораторий оценивают аналитический этап работы КДЛ на высоком уровне, тогда как специалисты всех других медицинских лабораторий (лабораторий областных, городских больниц и поликлиник; лабораторий диспансеров, станций переливаний крови и ЦРБ) наиболее часто оценивают аналитический этап работы на среднем уровне (от 61,50% до 91,70% всех респондентов в данных группах). Также стоит отметить, что респонденты, оценившие аналитический этап работы КДЛ как низкий, работают в медицинской лабораториях поликлиники (один респондент) и ЦРБ (два респондента) ( $\chi^2=39,318$ ;  $p<0,001$ ).

Оценка аналитического этапа работы КДЛ, среди респондентов, работающих в лабораториях различных форм собственности, позволило установить, что 90,90% респондентов, работающих в медицинских лабораториях частной формы собственности, оценивают аналитический этап своей лаборатории на высоком уровне и нет ни одного респондента, оценившего низко уровень работы своей лаборатории. Противоположная картина отмечается среди респондентов, работающих в КДЛ государственных форм собственности. Так только 23,00% респондентов оценили на высоком уровне аналитический этап, а большинство (72,10% респондентов данной группы) на среднем уровне. Стоит отметить, что три респондента, оценивших низко аналитический этап работы своих лабораторий, тоже вошли в группу респондентов, работающих в КДЛ государственной формы собственности (4,90%) ( $\chi^2=30,905$ ;  $p<0,001$ ).

Таким образом, отметим, что проявляется четкая взаимосвязь между характером оценки аналитического этапа лабораторных исследований и возрастными группами респондентов. Так, количество специалистов, отметивших высокий

уровень аналитического этапа, снижается с увеличением возраста респондентов. То есть сотрудников, оценивших высоко аналитический этап, больше в группе «18-30 лет» и меньше в группе «56 лет и старше».

Аналогичная тенденция снижения количества респондентов, отметивших высокий уровень аналитического этапа исследований, отмечена и в группах, характеризующих стаж работы респондентов. Так, чем больше стаж специалистов, тем меньше респондентов в группе, фиксирующих высокий уровень аналитического этапа. Также оценка аналитического этапа работы лабораторий показала, что в основном только биологи высоко оценили уровень данного этапа, тогда как большая часть заведующих лабораторий, врачей КЛД и врачей-лаборантов оценили данный этап на уровне среднего.

Специалисты со второй категорией и без категории чаще, чем специалисты с другими категориями, оценивают аналитический этап на высоком уровне, тогда как три четверти всех специалистов с первой категорией, наоборот, оценивают аналитический этап только на среднем уровне. Среди респондентов с высшей категорией мнение разделилось поровну между высоким и средним уровнем оценке работы аналитического этапа лаборатории. При оценке уровня аналитического этапа респондентами, работающими в различных КДЛ, было отмечено, что высоко оценивают аналитический этап, в основном, сотрудники медицинских центров и частных лабораторий, тогда как большая часть специалистов всех остальных КДЛ, оценивает данный этап на уровне среднего.

Аналогичная ситуация отмечается и при распределении ответов респондентов в зависимости от формы собственности лаборатории, где они работают. Так, сотрудники лабораторий частной формы собственности значительно чаще оценивают аналитический этап своей лаборатории на высоком уровне, нежели сотрудники лабораторий государственной формы собственности. Было установлено, что специфика высшего образования респондентов не влияет на уровень оценки ими аналитического этапа работы медицинских лабораторий, в которых они трудоустроены.

Также, из представленных выше данных можно составить портрет специалиста КДЛ, работающего в медицинской лаборатории с высоким уровнем аналитического этапа выполнения лабораторных исследований. Получается, что это специалист в должности биолога до 30 лет и стажем не более 10 лет, имеющий вторую категорию (или вообще без категории), работающий в частной лаборатории или лаборатории медицинского центра частной формы собственности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 08.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долгих Т.И. Проблемные вопросы лабораторной медицины в условиях модернизации здравоохранения // Клинико-лабораторный консилдум. – 2012. – №2. – С.4-6.
2. Золотарев П.Н., Баева Е.С., Красота О.В. Оценка характера труда сотрудников клиничко-диагностических лабораторий // Медицинский альманах. – 2015. – №3. – С.15-18.
3. Золотарев П.Н., Лянз О.В., Кочетов А.Г. Формирование понятия «медицинская лабораторная услуга» на основе правовой и специализированной документации Российской Федерации // Медицинский альманах. – 2014. – №3. – С.21-25.
4. Иванец Н.В., Гришина Н.К., Соловьева Н.Б. Изучение общественного мнения о деятельности централизованной клиничко-диагностической лаборатории // Бюллетень нацио-

- нального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2014. – №1. – С.120-123.
5. Информационный бюллетень РАМЛД / Под ред. Д.Б. Сапрыгина. – М., 2014. – С.9-16.
6. Свецицкий М.Л. Тренды развития лабораторной службы в России в 2009-2012 годах // Менеджер здравоохранения. – 2013. – №10. – С.49-59.
7. Хоровская Л.А. Научное обоснование региональной системы управления качеством клинических лабораторных исследований: Дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – С.189-190.
8. Zolotarev P.N. Assessment of medical laboratories specialists job // International student's journal of medicine. – Almaty, 2015. – №2. – P.313-314.



REFERENCES

1. Dolgih T.I. Issues of laboratory medicine in conditions of modernization of health // Kliniko-laboratornyj konsilium. – 2012. – №2. – P.4-6. (in Russian)
2. Zolotarev P.N., Baeva E.S., Krasota O.V. Assessment of the nature of the work of employees of clinic-diagnostic laboratories // Medicinskij al'manah. – 2015. – №3. – P.15-18. (in Russian)
3. Zolotarev P.N., Ljang O.V., Kochetov A.G. Formation of the concept of "medical laboratory service" based on legal and specialized documentation of the Russian Federation // Medicinskij al'manah. – 2014. – №3. – P.21-25. (in Russian)
4. Ivanec N.V., Grishina N.K., Solov'eva N.B. Public opinion on the activities of the centralized clinical-diagnostic laboratory // B'ulleten' nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja. – 2014. – №1. – P.120-123. (in Russian)
5. Informacionnyj b'ulleten' RAMLD / Ed. D.B. Saprygin. – Moscow, 2014. – P.9-16. (in Russian)
6. Sveshhinskij M.L. Trends in laboratory service in Russia in 2009-2012 years // Menedzher zdavoohranenija. – 2013. – №10. – P.49-59. (in Russian)
7. Horovskaja L.A. Scientific substantiation of the regional system of quality management of clinical laboratory tests: Thesis DSc (Medicine). – St. Petersburg, 2008. – P.189-190. (in Russian)
8. Zolotarev P.N. Assessment of medical laboratories specialists job // International student's journal of medicine. – Almaty, 2015. – №2. – P.313-314.

Информация об авторах:

Золотарев Павел Николаевич – к.м.н., доцент кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «РЕАВИЗ», 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227, e-mail: zolotareff@list.ru; Краснова Наталья Николаевна – к.м.н., руководитель центра лабораторной диагностики Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, главный специалист Министерства здравоохранения Самарской области по клинической лабораторной диагностике, 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159, e-mail: krasnova\_sokb@mail.ru.

Information About the Authors:

Zolotarev Pavel Nikolaevich – MD, PhD, assistant professor of morphology and pathology of the Medical University "REAVIZ", 443001, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 227, e-mail: zolotareff@list.ru; Krasnova Natalia – MD, PhD, director of the Center of laboratory diagnostics Samara Regional Clinical Hospital, chief specialist of the Ministry of Health of the Samara region for clinical laboratory diagnostics, 443095, Russia, Samara, Tashkentskaja str., 159, e-mail: krasnova\_sokb@mail.ru.

© КАРТАШЕВ В.Н., ТРИБУНСКИЙ С.И., КОЛЯДО В.Б., КОЛЯДО Е.В., ЛЕЩЕНКО В.А. – 2015  
УДК: 614.253.1 (1-22)

**ПОЭТАПНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ И ПЕРЕХОД К СИСТЕМЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ В УСЛОВИЯХ СЕЛЬСКОГО МУНИЦИПАЛЬНОГО РАЙОНА**

Валерий Николаевич Карташев<sup>1</sup>, Сергей Иванович Трибунский<sup>2,3</sup>, Владимир Борисович Колядо<sup>2</sup>, Елена Владимировна Колядо<sup>2</sup>, Владимир Алексеевич Лещенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Тальменская центральная районная больница, Тальменка, Алтайский край, гл. врач – В.Н. Карташев;  
<sup>2</sup>Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, ректор – д.м.н., проф. И.П. Салдан;  
<sup>3</sup>Диагностический центр Алтайского края, гл. врач – к.м.н. В.А. Лещенко)

**Резюме.** Цель исследования: на примере сельского муниципального района исследовать поэтапную реорганизацию первичной медико-санитарной помощи. В районе разработана и внедрена структурно-организационная модель общей врачебной практики, в которой врач общей практики становится системообразующим фактором сельского здравоохранения. Создание общеврачебных практик сопровождалось включением их в зону ответственности и деятельности фельдшерско-акушерских пунктов. Реорганизация первичной медико-санитарной помощи по принципу врача общей практики позволила улучшить доступность первичной специализированной медико-санитарной помощи сельскому населению.

**Ключевые слова:** общая врачебная практика, первичная медико-санитарная помощь, сельский муниципальный район.

**PHASE-BY-PHASE REORGANIZATION OF PRIMARY MEDICAL CARE AND TRANSFER TO GENERAL MEDICAL PRACTICING IN THE CONTEXT OF RURAL MUNICIPAL AREA**

V.N. Kartashev<sup>1</sup>, S.I. Tribunskiy<sup>2,3</sup>, V.B. Kolyado<sup>2</sup>, E.V. Kolyado<sup>2</sup>, V.A. Leschenko<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Talmenka Central District Hospital, Talmenka, Altai Territory; <sup>2</sup>Altai State Medical University, Barnaul; <sup>3</sup>Diagnostic Centre of Altai Territory, Russia)

**Summary.** Our objective is to examine phase-by-phase re-organization of primary medical care on the example of a rural municipal area. Structural and organizational model of the general medical practice has been developed and implemented in the area. Here, a general practitioner has become a system-forming factor of the rural health care system. Establishment of the general medical practice has been accompanied by its inclusion into the area of responsibility and field of activity of the medical and obstetrical stations. Reorganization of the primary medical care based on the principle of general medical practicing has allowed to improve the access of rural population to the specialized primary medical care.

**Key words:** General medical practice, primary medical care, rural municipal area.

Смещение акцента с больничной на внебольничную помощь является объективной закономерностью развития системы здравоохранения на современном этапе, так как рост дорогостоящих специализированных коек на территориальном уровне, не всегда обоснованно отвлекает ограниченные ресурсы здравоохранения [1,2,5,6,8]. Приоритетное укрепление и развитие первичной медико-санитарной помощи

(ПМСП), являющейся основой системы здравоохранения, определено Всемирной организацией здравоохранения на Международной конференции в Алма-Ате в 1978 г. и сохраняет свою актуальность в настоящее время [4,5,7]. При этом организация первичной медико-санитарной помощи жителям сельской местности характеризуется рядом особенностей. Не отвечающие порядкам и стандартам лечебно-

диагностические возможности, недостаток квалифицированных медицинских кадров, слабая материально-техническая база, дефицит финансовых средств не позволяют обеспечить оказание качественной медицинской помощи населению на базе сельских лечебно-профилактических учреждений [2,4,6,7]. Поэтому совершенствование ПМСП в настоящее время и в перспективе связано с введением института врача общей практики (ВОП), являющегося ключевым звеном общей врачебной практики (ОВП).

Цель исследования: на примере сельского муниципального района исследовать поэтапную реорганизацию первичной медико-санитарной помощи.

### Материалы и методы

Тальменский район занимает площадь 3914 км<sup>2</sup>, что составляет 2,3% всей площади Алтайского края. Протяженность территории района с севера на юг 80 км, с запада на восток 85 км. Административный центр района – посёлок городского типа Тальменка. В районе 42 населённых пункта, разброс числа жителей составляет от 80 до 5 тыс. человек, расстояние до административного центра – от 6 до 74 км. В соответствии с действующим законодательством в районе образовано одно городское (Тальменка) и 17 сельских поселений. По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Алтайскому краю численность всего населения Тальменского района на 01.01.2015 г. составила 46172 человек или 1,9% в общей численности населения края. Соотношение численности населения, проживающего в административном центре и в сельских поселениях района, в течение последних лет существенно не меняется, при этом удельный вес сельских жителей в районе составляет около 59,0%. Плотность населения как фактор формирования и развития хозяйственной системы – 11,8 человек/км<sup>2</sup>. Удельный вес лиц пожилого и старческого возраста превышает 25,0%, что соответствует понятию «демографическая старость».

Амбулаторно-поликлиническая служба здравоохранения Тальменского района включает поликлинику для взрослых, стоматологическую поликлинику, женскую и детскую консультации, 7 сельских врачебных амбулаторий, 23 ФАПа, являющихся структурными подразделениями ЦРБ. Важнейшая роль в обеспечении доступности медицинской помощи на селе принадлежит 23 фельдшерско-акушерским пунктам, в радиусе работы которых проживает более 40% населения района. Сельский врачебный участок, представляющий комплекс учреждений здравоохранения (участковая больница, врачебная амбулатория, фельдшерско-акушерские пункты), является первым этапом оказания медицинской помощи сельскому населению. Удаленность амбулаторий и участковых больниц от центральной районной больницы составляет от 20 до 80 км.

### Результаты и обсуждение

Принятая постановлением администрации Алтайского края целевая программа «Развитие первичной медико-санитарной помощи сельскому населению на период 2001-2005 гг.», решение коллегии комитета администрации края по здравоохранению от 22.05.2003 г. «Об утверждении концепции реформирования здравоохранения на 2003-2010 гг.», а также ряд нормативных документов Минздрава России (приказ Минздрава России от 26.08.1992 г. № 237 «О поэтапном переходе к организации первичной медицинской помощи населению по принципу врача общей практики», приказ Минздрава России от 20.11.2002 г. № 350 «О совершенствовании амбулаторно-поликлинической помощи населению Российской Федерации») позволили начать преобразования амбулаторно-поликлинической службы в Тальменской ЦРБ с проведения профессиональной переподготовки участковых врачей терапевтов и участковых врачей педиатров сельских амбулаторий и участковых больниц. Врачи освоили объемы многопрофильной помощи, особенно детям, на кафедре семейной медицины Алтайского государственного медицинского университета, получили сертификаты врачей общей (семейной) практики. Средние медицинские работники получили обучение по специальности «Общая практика» за счет средств краевой целевой программы в базовом меди-

цинском колледже.

Оснащались ОВП необходимым для осуществления их деятельности оборудованием и инструментарием, в основном, за счет средств краевого бюджета, в рамках целевых медицинских программ.

С 2001 г., в зависимости от кадрового обеспечения, в районе функционируют от 5 до 9 ОВП. Обеспеченность ВОП населения района за период с 2001 по 2014 гг. увеличилась с 1,07 на 10 тыс. населения до 1,71 на 10 тыс. населения, что выше показателя Алтайского края (0,47 на 10 тыс. населения) в 2 раза. ОВП успешно прошли процедуру лицензирования, получили право на медицинскую деятельность и в 2008 г. включены в реестр компаний, работающих в системе ОМС.

Сельские врачебные амбулатории и участковые больницы, на базе которых организованы ОВП, в настоящее время являются филиалами КГБУЗ «Тальменская ЦРБ» и осуществляют свою деятельность в соответствии с Уставом учреждения. Штатное расписание ОВП разработано с учётом новых задач и выбранных моделей. С внедрением ВОП организованы дополнительные или перепрофилированы существующие кабинеты.

Таким образом, формирование моделей ОВП проводилось в несколько этапов:

1-й этап: принятие администрацией Алтайского края и краевым комитетом по здравоохранению нормативных документов; создание ОВП; утверждение источников финансирования; приобретение оборудования; обучение врачей и медицинских сестер;

2-й этап: внесение изменений в Устав ЦРБ; утверждение штатного расписания ОВП; подготовка к лицензированию; получение лицензии;

3-й этап: аккредитация и аттестация; формирование муниципального заказа на услуги ВОП; заключение трудовых договоров (контрактов); информация населения о работе ВОП;

4-й этап: постепенное увеличение объёмов медицинской помощи взрослому населению и детям; закрепление населения за ВОП по семейному принципу; организация дневных стационаров;

5-й этап: оказание первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара в объёме, установленном для ОВП.

В настоящее время в общем объёме первичной медико-санитарной помощи, оказываемой в амбулаторно-поликлинических условиях, в 22,0% случаев она оказывается врачами общих практик. При этом за каждой ОВП закреплено от 1,5 до 5,0 тыс. человек, число сельских жителей на 1 врача общей практики составляет от 1,5 до 2,0 тыс. человек.

В процессе исследования проведена паспортизация общих врачебных практик, работающих в Тальменской ЦРБ, которая позволила определить организационную структуру и сложившуюся численность прикрепленного населения к ВОП. Анализ показал, что 37,5% ВОП работают без приписных ФАП, 12,5% ВОП обслуживают население одного приписного ФАП, 25% – двух приписных ФАП, 12,5% – трех; 12,5% – четырех (приказ МУЗ «Тальменская ЦРБ» № 5 от 14.01.2004 года «Об организации ОВП на базе Курочкинской амбулатории», приказ МУЗ «Тальменская ЦРБ» №53 от 25.06.2005 г. «Об организации ОВП на базе Луговской амбулатории», приказ МУЗ «Тальменская ЦРБ» № 75 от 26.07.2008 г. «Об организации ОВП на базе Среднесибирской амбулатории»). ВОП выезжают на приписные ФАП, обслуживают детское и взрослое население, оказывая многопрофильную медицинскую помощь. В соответствии с квалификационными требованиями ВОП проводят терапевтический, педиатрический, акушерско-гинекологический, хирургический, неврологический, офтальмологический и оториноларингологический приемы, оказывая пациентам медицинскую помощь в соответствии со стандартами.

Учитывая принципы оказания первичной медико-санитарной помощи, сформированы различные модели ОВП: 66,7% сельских медицинских организаций реорганизованы в индивидуальные ОВП, на базе 33,3% – организованы групповые ОВП с наличием в штате врача педиатра.

В структуре посещаемости в групповые ОВП, оказывающих медицинскую помощь взрослым и детям, лечебно-диагностические посещения составили 66,4%, профилактические – 22,7%, диспансерные – 10,8%. В ОВП, оказывающих

медицинскую помощь только взрослому населению, структура посещений была следующей: лечебно-диагностические посещения – 70,5%; с профилактической целью – 15,5%; с целью диспансеризации – 14,0%. Структура посещений с лечебной целью в ОВП, оказывающих медицинскую помощь взрослым и детям, сформировалась следующим образом: по профилю «педиатрия» – 46,5%, по профилю «терапия» – 63,5%. В общем объеме первичной специализированной медико-санитарной помощи: посещения с неврологическими заболеваниями составили 35,0%, с оториноларингологическими – 20,5%, с офтальмологическими – 10,1%, с дерматологическими – 7,8%, с кардиологическими – 15,5%, с эндокринологическими – 1,1%, с хирургическими – 3,6%. Удельный вес амбулаторных посещений ВОП, оказывающих медицинскую помощь взрослым и детям, составил 88,0%, на дому – 12,0%. У ВОП, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению, структура посещений распределилась следующим образом: в амбулаторных условиях – 92,2%, посещения на дому – 7,8%. Это позволило уменьшить удельный вес внешних консультаций врачей-специалистов с 40,0% в 2001 г. до 14,4% в 2014 г. ВОП лечат самостоятельно 46,0% пациентов с офтальмологической патологией, 83,0% с заболеваниями ЛОР-органов, 88,0% – с неврологической патологией. Учитывая низкую обеспеченность сельского населения района врачами-специалистами (неврологи – 0,21; офтальмологи – 0,43, акушеры-гинекологи – 1,62), внедрение модели первичной медико-санитарной помощи по принципу ВОП, позволило значительно сократить (до 1-2 дней) сроки ожидания консультаций у врачей-специалистов.

В условиях реформирования здравоохранения как системы, включающей оказание первичной медико-санитарной помощи, наиболее актуальным является внедрение ресурсосберегающих методов хозяйствования в этом сегменте. В Тальменской ЦРБ в течение последних лет активное развитие получили малозатратные технологии оказания первичной медико-санитарной помощи сельским жителям в условиях дневных стационаров. При ОВП созданы и работают дневные стационары на 69 мест, что составляет 49,6% от общего количества пациенто/мест в районе.

В дневных стационарах проводятся диагностические, лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия пациентам в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения. Ежегодно в дневных стационарах при ОВП пролечивается

2,0 тыс. пациентов. Продолжительность пребывания пациента в дневном стационаре определяется ВОП с учетом проводимых лечебно-диагностических процедур, в среднем составляет 10,2 пациенто/дня. Показания для госпитализации в дневные стационары ВОП осуществляются в соответствии со стандартами. Лекарственное обеспечение лицам, проходящим лечение в дневных стационарах, оплачивается за счет средств ОМС.

Дневные стационары позволяют совершенствовать медицинскую помощь сельскому населению и сохранить этапность её оказания. Внедрение стационарозамещающих технологий в ОВП позволяет ежегодно оптимизировать лечение в среднем 1200 пациентам с различными заболеваниями, в том числе 300 пациентам трудоспособного возраста, с хорошим и удовлетворительным конечным результатом терапии. В условиях дневного стационара ОВП проводится подбор адекватной терапии препаратами из перечня льготных медикаментов пациентам с ХОБЛ, ИБС, АГ, вследствие чего повышена эффективность лечения заболеваний за счет исключения ненужной дорогостоящей терапии. Кроме того, у пациентов снижена длительность временной нетрудоспособности и более быстрое возвращение их к прежней трудовой деятельности; уменьшено психологическое травмирование как больного, так и членов его семьи; созданы условия для пребывания больных в кругу семьи и посильное выполнение ими прежних своих обязанностей (уход за детьми, престарелыми родителями и т.п.).

Таким образом, ВОП в условиях сельского муниципального района решает основную проблему здравоохранения – обеспечивает доступность первичной, в том числе специализированной, медико-санитарной помощи сельскому населению в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 14.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балабина Н.М., Дульский В.А., Жигалова О.В. и др. Перспективы развития амбулаторно-поликлинической помощи населению // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2001. – Т. 25. №2. – С.59-62.
2. Головской Б.В., Зиньковская Т.М., Ховаева Я.Б. и др. Врач общей практики сельской местности: профессиональная подготовка и анализ работы // Здравоохранение Российской Федерации. – 2006. – №2. – С.27-29.
3. Денисов И.Н. Развитие семейной медицины основа реорганизации первичной медико-санитарной помощи населению Российской Федерации // Главврач. – 2007. – №5. – С.11-18.
4. Жирнова Г.М., Сусликов В.Л., Лабузов А.В. Развитие общей врачебной практики в условиях муниципального здравоохранения // Здравоохранение. – 2003. – №1. – С.11-13.
5. Захаренков В.В., Колядо В.Б., Трибунский С.И. Актуальные проблемы здоровья сельского населения и раз-

витие здравоохранения субъектов Сибирского Федерального округа // Устойчивое развитие сельских территорий Сибири: материалы международной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2007. – С.268-278.

6. Карташев В.Н., Колядо В.Б., Трибунский С.И., Колядо Е.В. К оценке эффективности реализации государственных программ развития сельского здравоохранения // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – Т. 25. №3. Вып. 1. – С.69-71.

7. Трибунский С.И., Колядо В.Б., Пуховец И.А. и др. Научно-методическое обоснование реструктуризации системы здравоохранения (на примере Алтайского края): Препринт №30. – Барнаул-Новокузнецк, 2004. – 84 с.

8. Трибунский С.И., Колядо В.Б., Асанова Т.А., Колядо Е.В. Общая врачебная практика – ключ к реформе сельского здравоохранения // Проблемы управления здравоохранением. – 2005. – №6. – С.24-29.

## REFERENCES

1. Balabina N.M., Dulskiy V.A., Gigalova O.V., et al. Prospects for the development of polyclinic // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2001. – Vol. 25. №2. – P.59-62. (in Russian)
2. Golovskoy B.V., Zinkovskaya T.M., Khovaeva Ya.B., et al. General practitioner in rural area: vocational training and performance analysis // Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii. – 2006. – №2. – P.27-29. (in Russian)
3. Denisov I.N. Development of family practice as a basis for re-organization of primary medical care to the Russian Federation

4. Zhirnova G.M., Suslikov V.L., Labuzov A.V. Development of general medical practice in the context of municipal healthcare // Zdravookhranenie. – 2003. – №1. – P.11-13. (in Russian)
5. Zakharenkov V.V., Kolyado V.B., Tribunskiy S.I. Challenging healthcare issues for rural population and development of healthcare within the entities of the Siberian Federal District // Sustainable development of the Siberian rural areas: articles of the International Research and Practical Conference. Russian



Agricultural Academy. Siberian Department. State Research Institute "Siberian Research of Institute Agricultural Economics". – Novosibirsk, 2007. – P.268-278. (in Russian)

6. Kartashev V.N., Kolyado V.B., Tribunskiy S.I. Kolyado E.B. On estimation of efficient implementation of the state programs of development of rural healthcare // Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Tomsk). – 2010. – Vol. 25. №3. Pt. 1. – P.69-71. (in Russian)

7. Tribunskiy S.I., Kolyado V.B., Pukhovets I.A., et al.

Methodological justification of re-organization of healthcare system (by the example of Altai Territory): Preprint No. 30. – Barnaul-Novokuznetsk, 2004. – 84 p. (in Russian)

8. Tribunskiy S.I., Kolyado V.B., Asanova T.A., Kolyado E.B. General medical practice is a key to re-organization of rural healthcare // Problemy upravleniya zdoravookhraneniem. – 2005. – №6. – P.24-29. (in Russian)

#### Информация об авторах:

Карташев Валерий Николаевич – главный врач, e-mail: kvn717@mail.ru; Трибунский Сергей Иванович – профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, д.м.н., e-mail: tribunskiysi@mail.ru; Колядо Владимир Борисович – заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, д.м.н., профессор, e-mail: ozizagmu@agmu.ru; Колядо Елена Владимировна – доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: evk.lic@mail.ru; Лещенко Владимир Алексеевич – к.м.н., главный врач, e-mail: office@dcak.ru.

#### Information About the Authors:

Kartashev Valery N. – Head Doctor, e-mail: kvn717@mail.ru; Tribunskiy Sergey I. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Department of Public Health Care, e-mail: tribunskiysi@mail.ru; Kolyado Vladimir B. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Chairman of the Department of Public Health Care, Altai State Medical University, e-mail: ozizagmu@agmu.ru; Kolyado Elena V. – MD, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Public Health Care, e-mail: evk.lic@mail.ru; Leschenko Vladimir A. – MD, PhD (Medicine), Head Doctor, e-mail: office@dcak.ru.

© ПОПОВ Е.А., ГЕЛЛЕР Л.Н., КРУПСКАЯ Т.С., ГВАК Г.В. – 2015

УДК: 614.2:339.138:615.2:616.72:2-455

### ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Евгений Александрович Попов<sup>1</sup>, Лев Николаевич Геллер<sup>1</sup>,  
Тамара Семёновна Крупская<sup>1</sup>, Геннадий Владимирович Гвак<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. – к.ф.н., доц. А.А. Скрипко, кафедра педиатрии №1, зав. – д.м.н. Н.Н. Мартынович; <sup>2</sup>Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак)

**Резюме.** Являясь хроническим воспалительным заболеванием суставов опорно-двигательного аппарата, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) характеризуется прогрессирующим течением и, в большинстве случаев, приводит к ранней инвалидности. Специфика рассматриваемой нозологии требует постоянного приема значительного количества лекарственных препаратов (ЛП), поэтому изучение организации фармацевтической помощи (ФП) данному контингенту больных весьма актуально. Целью исследования явилось изучение организации ФП детям с диагнозом ЮИА на госпитальном этапе. Проведен маркетинговый анализ регионального фармацевтического рынка (ФР) и предложен рациональный региональный ассортиментный портфель ЛП для лечения ЮИА с учетом ценовой составляющей.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, фармацевтическая помощь, маркетинговый анализ, фармацевтический рынок, региональный ассортиментный портфель.

### OPTIMIZATION OF PHARMACEUTICAL CARE TO THE PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AT THE HOSPITAL STAGE

E.A. Popov<sup>1</sup>, L.N. Geller<sup>1</sup>, T.S. Krupskaya<sup>1</sup>, G.V. Gvak<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Russia)

**Summary.** Being a chronic inflammatory disease of the joints of the musculoskeletal system, juvenile idiopathic arthritis (JIA) is characterized by progressive course and, in most cases, leads to early disability. Specificity of considered nosology requires continuous use of a significant amount of drugs, so the study of pharmaceutical care organization for given contingent of patients is very important. The aim of the study was to examine the organization of pharmaceutical care for children with JIA at the hospital stage. There has been conducted a marketing analysis of the regional pharmaceutical market and a rational regional portfolio of drugs for the treatment of JIA has been proposed, taking into account the price component.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, pharmaceutical care, marketing analysis, pharmaceutical market, the regional assortment portfolio.

Ювенильный идиопатический артрит относится к наиболее распространенным и отягчающим ревматическим заболеваниям детского возраста, встречающийся среди всех расовых групп населения земного шара. Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 человек на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. По разным источникам распространенность ЮИА колеблется в интервале 0,05-0,6%, что составляет 45,8 на 100 тыс. у детей до 14 лет. По данным Росстата, на 2011 г. заболеваемость детей ЮИА на территории Иркутской области составила 72,55 на 100 тыс. детей. При этом анализ причин инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы показал, что инвалиды с детства составляют 13,2%.

Учитывая, что ЮИА несет очень тяжелые социальные последствия, ведущие к росту затрат на обслуживание пациентов, существенный вклад в совершенствование фармакотерапии вносит рационально организованная ФП.

В этой связи целью нашего исследования явилось изучение организации ФП данному контингенту больных на госпитальном этапе.

#### Материалы и методы

Методической основой исследования явились: контент-анализ научной литературы, системный и региональный подходы, ABC/VEN-анализы, экономико-статистические методы.

Возрастная характеристика детей больных ЮИА (n=800)

Показатель	Возраст											
	от 0 до 6 лет				от 6 до 10 лет				от 10 до 15 лет			
	муж.		жен.		муж.		жен.		муж.		жен.	
Дети (пол)	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество	70	8,8	164	20,5	147	18,4	127	15,8	116	14,5	176	22,0

В ходе исследования нами проведен контент-анализ 800 историй болезни детей кардиоревматологического отделения ИОДКБ в возрасте от 0 до 15 лет за период 2009-2014 гг. На основании контент-анализа медицинских карт, в соответствии с возрастной периодизацией, все дети были разделены на 3 группы: дошкольный возраст (0-6 лет), младший школьный возраст (6-10 лет) и подростковый (10-15 лет) (табл. 1).

Среди исследуемых 800 пациентов, наибольшую долю составили девочки – 467 (58,4%).

При этом необходимо отметить, что формы проявления ЮИА весьма вариабельны. Как правило, пациенты подвержены нескольким основным вариантам протекания ЮИА: олигоартриту, полиартриту и системному артриту.

Совместно с врачами-экспертами были отобраны четыре наиболее типичные формы нозологии ЮИА, характерные для Иркутской области. В результате пациенты были представлены следующими группами: больные олигоартрикулярной формой ЮИА – 335 человек; больные полиартрикулярной формой ЮИА без РФ – 238, больные полиартрикулярной формой ЮИА с РФ – 44; больные системной формой ЮИА – 183 (табл. 2).

Таблица 2

Структура различных форм ЮИА у исследуемых детей

№ п/п	Нозология	Количество детей	Доля, %
1	Олигоартрикулярный вариант	335	41,8
2	Полиартрикулярный вариант РФ (-)	238	29,8
3	Полиартрикулярный вариант РФ (+)	44	5,5
4	Системный вариант	183	22,9
	Всего	800	100

Из таблицы 2 видно, что большинство детей – 335 (41,8%) подвержены олигоартрикулярной форме протекания ЮИА.

Для расчета коэффициента глубины ассортимента использована формула (1):

$$K_r = \frac{\Gamma_{\text{факт}}}{\Gamma_{\text{баз}}} \quad (1)$$

где:  $K_r$  – коэффициент глубины ассортимента;  $\Gamma_{\text{факт}}$  – количество наименований ЛП одной фармакотерапевтической группы (ФТГ) на региональном ФР;  $\Gamma_{\text{баз}}$  – количество наименований ЛП одной ФТГ, разрешенных к применению в стране.

### Результаты и обсуждение

Организация рациональной ФП и своевременное начало проведения фармакотерапии зависят от достаточного наличия на региональном ФР ЛП соответствующих ФТГ. Для надлежащей информативности при обосновании и формировании ассортиментной политики ЛП медицинской организации (МО), необходимы сведения о их позиционировании на региональном ФР. Данные по

Значение коэффициента глубины ассортиментной структуры ФТГ ЛП для лечения ЮИА

№ п/п	Фармакотерапевтическая группа ЛП	$\Gamma_{\text{баз}}$	$\Gamma_{\text{факт}}$	$K_r$ , %
1	Иммунодепрессанты	75	55	0,73
2	Противоопухолевые	49	38	0,77
3	Кортикостероиды системного действия	12	8	0,66
4	Противовоспалительные и противоревматические препараты	36	29	0,80
5	Анальгетики	56	51	0,91
6	Противопротозойные препараты	7	5	0,71
7	Противодиарейные, кишечные, противовоспалительные и противомикробные препараты	20	14	0,7
8	Антианемические препараты	9	7	0,78
9	Периферические вазодилататоры	10	7	0,70
10	Минеральные добавки	23	18	0,78
	Итого			0,75

Таблица 1 оценка глубины региональной структуры ЛП для лечения ЮИА представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, что на региональном ФР ассортимент противоревматических ЛП представлен в значительном объеме ( $K_r = 0,75$ ). Дальнейший маркетинговый анализ регионального ФР показал, что структура ассортимента ЛП включает 23 ЛП (27,3%) отечественных и 61 ЛП (72,7 %) зарубежных производителей.

Лидирующие позиции среди которых занимают Швейцария – 24 ЛП (28%), Австрия – 13 ЛП (15%), Германия – 8 ЛП (9%), США – 8 ЛП (9%) и др.

На следующем этапе исследования установлено, что в номенклатуре противоревматических ЛП прослеживается практически равномерное использование как твердых (таблетки, капсулы) – 47,6%, так и жидких лекарственных форм (растворы и суспензии для инъекций) – 52,4%. Данное соотношение форм выпуска благоприятно воздействует на оказание рациональной фармацевтической помощи, поскольку рассматриваемые ЛП предназначены для детей. С целью установления степени востребованности и затрат на приобретение ЛП соответствующих ФТГ, нами использован АВС-анализ. Согласно методике, противоревматические ЛП были распределены на три группы по степени убывания такого параметра, как цена. В группу (А) вошли наиболее затратные для отделения ЛП (72,8% всех расходов отделения), в группу (В) – среднетратные ЛП (17,4% всех расходов отделения), в группу (С) – малозатратные ЛП (9,8% всех расходов отделения).

Полученные данные свидетельствуют о том, что удельный вес затрат на приобретение 17 ЛП (20,5% от общего числа ЛП) составляет 72,8% общих затрат отделения, что позволяет их отнести к группе А. Удельный вес затрат на приобретение 28 ЛП (27,3% от общего числа ЛП) составляет 17,4% общих затрат отделения, что позволяет отнести их к группе В. Удельный вес затрат на приобретение 39 ЛП (52,2% от общего числа ЛП) составляет 9,8% общих затрат отделения, что позволяет их отнести к группе С.

В ходе исследования в качестве базовой рассматривалась закупочная стоимость ЛП, с этой целью анализировались прайс-листы ведущих дистрибьюторов регионального ФР.

Далее, на основании расходов МО на приобретение наиболее необходимых ЛП (84), нами произведено их ранжирование как по степени востребованности, так и по стоимости.

Таблица 4

Клиническая значимость используемых ЛП при ЮИА

№ п/п	Группа VEN	Интервалы «средневзвешенных» оценок (баллы)	Количество ЛП	
			абс.	уд. вес (%)
1	Vital (V)	1,89-2,67	43	51,2
2	Essential (E)	1,57-1,97	24	28,7
3	Non-essential (N)	0,95-1,15	17	20,1

При этом основная доля затрат отделения – 72,8%, расходуется на приобретение 17 ЛП, относящихся к группе А. Для оказания качественной ФП необходимо наличие высокоэффективных и безопасных ЛП. С целью выявления наиболее клинически эффективных ЛП и их востребованности нами проведен VEN-анализ. В соответствии с разработанной методикой, вся номенклатура противоревматических ЛП была распределена на 3 группы, каждая из которых оценивалась в баллах. Оценочная шкала в баллах для жизненно-важных ЛП (Vital) была установлена в диапазоне от 1,89 до 2,67; для необходимых ЛП (Essential) – от 1,57 до 1,97; для второстепенных ЛП (Non-essential) – от 0,95 до 1,15.

В результате полученных «средневзвешенных» оценок установлено, что к группе V врачами-экспертами (18 человек) отнесены – 43 ЛП (51,2%); к группе E – 24 ЛП (28,6%); к группе N – 17 ЛП (20,1%), (табл. 4).

Как следует из таблицы 4, в общей номенклатуре используемых ЛП их клиническая значимость составила: жизненно-важные ЛП (V)

Матричное интегрирование ABC/VEN-анализов противоревматических ЛП

Группа	Характеристика	ЛП
AV	высокая потребительская стоимость, основная терапия	1.Оренсия 250 мг №1 2. Сандимун Неорал 50 мг №50 3. Сандимун Неорал 25 мг №50 4. Хумира 40 мг/0,8мл №2 5. Актемра 80мг/4мл №1 6. Методжент 10 мг/мл 1,5 мл №1 7. Методжент 10 мг/мл 1 мл №1 8. Метипред 250 мг №1 9. Дипроспан 1 мл №5 10. Сандимун Неорал 100 мг №50
AE	высокая потребительская стоимость, вспомогательная терапия	1.Иммуноглобулин в/в 25 мл №1 2. Цефтриаксон 1,0 №1
BV	средняя потребительская стоимость, основная терапия	1. Метипред 4 мг №30 2. Метотрексат-Эбеве 10 мг/мл 1 мл №1 3. Дипроспан 1 мл №1 4. Метотрексат 10 мг/мл 1 мл №1 5. Плаквенил 200 мг №60 6. Кальций Д3 №100 7. Метотрексат 2,5 мг №50 8. Метотрексат 5мг/мл 1 мл №5 9. Преднизолон 5 мг №100 10. Ибупфен 100 мг/5мл 11. Фолиевая к-та 1мг №50 12. Метотрексат 10 мг/мл 1 мл №1
CV	низкая потребительская стоимость, основная терапия	1. Купренил 250 мг №100 2. Кальций Д3 №50 3. Ортофен 25 мг №30 4. Диклофенак 50 мг №20 5. Сульфасалазин 500 мг №50 6. Преднизолон 30 мг/мл №3 7. Преднизолон 25 мг/мл №25 8. Преднизолон 5 мг №60 9. Кетонал 2,0 мл 10 10. Найз 100 мг №20 11. Кеналог 1 мл №5 12. Баралгин М №10 13. Диклофенак 25мг/мл. 3 мл №5 14. Анальгин 50% 2 мл №10 15. Мелоксикам 7,5 мг №20 16. Диклофенак мазь 1% 30,0

– 51,2%; необходимые ЛП (E) – 28,7%; второстепенные ЛП (N) – 20,1%.

На завершающем этапе нами проанализирована степень востребованности используемых ЛП и обоснован их рациональный ассортиментный контур. Основанием для формирования рационального ассортиментного портфеля противоревматических ЛП явилось интегрирование результатов проведенных ABC/VEN-анализов. С этой целью в ходе ранжирования наиболее востребованные ЛП нами были

распределены по девяти ячейкам: AV, AE, AN, BV, BE, BN, CV, CE, CN. Данный прием позволил сопоставить виды проводимой терапии (основной, вспомогательной и сопутствующей) и уровни потребительской стоимости ЛП (высокая, средняя, низкая). Результаты матричного интегрирования ABC/VEN-анализов на примере базовых ячеек AV, BV, CV и AE представлены в таблице 5.

Полученные результаты, экспертная оценка клинической и экономической эффективности используемых ЛП для лечения ЮИА на госпитальном этапе позволили на основании принципов доказательной медицины сформировать региональный рациональный ассортиментный портфель, включающий 84 ЛП 10 ФТГ для проведения как базисной, так и вспомогательной терапии.

Таким образом, в результате проведенного маркетингового исследования установлено, что региональный ФР ЛП для лечения ЮИА является рынком со значительным коэффициентом глубины ассортимента ЛП ( $K_r = 0,75$ ), с преобладанием продукции зарубежного производства. Результаты экспертной оценки и интегрирования данных ABC/VEN-анализов, позволили с позиций доказательной медицины, сформировать региональный ассортиментный портфель ЛП для лечения различных вариантов ЮИА, с учетом ценовой составляющей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 02.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Детские болезни. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С.460-467.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Базарова Т.М. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. №1. – С.37-56.
3. Геллер Л.Н., Осипов В.С., Калыгин А.Н., Антипова О.В. Фармакоэкономическая оценка лекарственной терапии ревматоидного артрита с использованием моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 95. №4. – С.85-87.
4. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении. – Курск: КГМУ, 2009. – 412 с.
5. Дремова Н.Б., Овод Н.Б., Солянина В.А. и др. Фармакоэкономические исследования в практике здравоохранения: Учебно-методическое пособие. – Курск: КГМУ, 2003. – С.38-52

6. Дремова Н.Б., Панкова Н.И., Афанасьева Т.Г. Оценка позиционирования фармацевтической продукции: теоретические основы и практическое применение. – Воронеж: Антарес, 2010. – 176 с.
7. Лукьянова Е.М., Омельченко Л.И. Ревматоидный артрит у детей. – Киев: Книга плюс, 2002. – 176 с.
8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XV. – М.: Эхо, 2013. – 1020 с.
9. Юданов А.Ю., Вольская Е.А., Ишмухамедов А.А., Денисова М.Н. Фармацевтический маркетинг. – М.: Изд-во Ремедиум. – 2008. – 601 с.
10. Sircar D., Ghosh B., Ghosh Al., et al. Juvenile Idiopathic Arthritis // Indian Pediatrics. – 2006. – Vol. 43. – P.429-433.
11. Thomson W., Barrett J.H., Donn R., et al. Juvenile Idiopathic Arthritis classified by the ILAR criteria: HLA association in UK patients// Rheumatology. – 2002. –Vol. 41. – P.1183-1189.

## REFERENCES

1. Baranov A.A. Childhood diseases. – Moscow: GEOTAR – Media, 2006. – P.460-467. (in Russian)
2. Baranov A.A., Alekseeva E.I., Bazarov T.M., et al. Minutes of the management of patients with juvenile arthritis // Current Pediatrics. – 2013. – Vol. 12. №1. – P.37-56. (in Russian)
3. Geller L.N., Osipov V.S., Kalyagin A.N., Antipova O.V.

- Pharmacoecconomical estimate of medical therapy of rheumatoid arthritis with use of monoclonal antibodies to b-lymphocytes (rituximab) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – Vol. 95. №4. – P.85-87. (in Russian)
4. Dremova N.B., Ovod A.I., Korzhavyh E.A. Basics of pharmaceutical care in health care. – Kursk: KSMU, 2009. –



412 p. (in Russian)

5. *Dremova N.B., Ovod A.I., Solyanin V.A., et al.* Pharmacoeconomic studies in public health practice. – Kursk: KSMU, 2003. – P.38-52. (in Russian)

6. *Dremova N.B., Pankov N.I., Afanasyeva T.G.* Assessment of positioning of pharmaceutical products: the theoretical foundations and practical application. – Voronezh: Antares, 2010. – 176 p. (in Russian)

7. *Lukyanova E.M., Omelchenko L.I.* Rheumatoid arthritis in children. – Kiev: Book Plus, 2002. – 176 p. (in Russian)

8. Federal guidelines on the use of drugs (formulary system). – Is. XV. – Moscow: Echo, 2013. – 1020 p. (in Russian)

9. *Yudanov A.Y., Volsky E.A., Ishmukhamedov A.A., et al.* Pharmaceutical marketing. – Moscow: Publishing House of Remedium. – 2008. – 601 p. (in Russian)

10. *Sircar D., Ghosh B., Ghosh A., et al.* Juvenile Idiopathic Arthritis // Indian Pediatrics. – 2006. – Vol. 43. – P.429-433.

11. *Thomson W., Barrett J.H., Donn R., et al.* Juvenile Idiopathic Arthritis classified by the ILAR criteria: HLA association in UK patients// Rheumatology. – 2002. – Vol. 41. – P.1183-1189.

#### Информация об авторах:

Попов Евгений Александрович – аспирант кафедры управления и экономики фармации, e-mail: hegemon.irk@mail.ru; Геллер Лев Николаевич – д.ф.н., профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации, e-mail: levng@mail.ru; Крупская Тамара Семёновна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии №1, e-mail: ismu\_id@yahoo.com; Гвак Геннадий Владимирович – главный врач ГБУЗ ИОДКБ, д.м.н., профессор, e-mail: gvak.anaesthesia@irk.ru.

#### Information About the Authors:

Popov Evgeny A. – postgraduate of the Department of management and economics of pharmacy, e-mail: hegemon.irk@mail.ru; Geller Lev N. – professor of Department of management and economics of pharmacy, PhD, DSc (Pharmacy), professor, e-mail: levng@mail.ru.; Krupskaya Tamara S. – MD, PhD, assistant professor of Department of Pediatrics №1, e-mail: ismu\_id@yahoo.com; Gvak Gennady V. – the chief physician, PhD, MD, DSc, professor, e-mail: gvak.anaesthesia@irk.ru.

© ГЕЛЛЕР Л.Н., ЧЕРКАШИНА О.А., ОХРЕМЧУК Л.В., НЕЧАЕВА Е.В. – 2015  
УДК: 614.2:339.138:615.2:616.72:2-455

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ: ОБОСНОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ (СООБЩЕНИЕ 1)

Лев Николаевич Геллер<sup>1</sup>, Олеся Александровна Черкашина<sup>1</sup>,  
Людмила Васильевна Охремчук<sup>1</sup>, Нечаева Елена Витальевна<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. – к.ф.н., доц. А.А. Скрипко, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева; <sup>2</sup>Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

**Резюме.** Оптимальная фармакотерапия хронического панкреатита в условиях стационара во многом определяется наличием необходимых лекарственных препаратов (ЛП), а, следовательно, своевременной и рационально организованной фармацевтической помощью (ФП). Как свидетельствуют результаты проведенного исследования, наиболее целесообразно рассматривать ФП как второй основной тип профессиональной помощи в здравоохранении. Поэтому под системой ФП следует понимать совокупность организационных элементов, соответствующих современным методам охраны и восстановления здоровья, а также процессов, протекающих в ходе взаимодействия между элементами, и результата процессов, в виде документально подтвержденного улучшения качества жизни. Контент-анализ научной литературы и результаты исследования позволили с современных позиций рассмотреть и обосновать взаимосвязанные понятия: «фармацевтическая помощь», «система фармацевтической помощи». Изучено текущее состояние организации ФП пациентам с хроническим панкреатитом в Иркутской области.

**Ключевые слова:** фармацевтическая помощь, система фармацевтической помощи, хронический панкреатит, гастроэнтерология, лекарственное обеспечение.

### PHARMACEUTICAL HELP: SUBSTANTIATION AND DEFINITION. ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL HELP TO THE PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AT THE HOSPITAL STAGE (REPORT 1)

L.N. Geller<sup>1</sup>, O.A. Cherkashina<sup>1</sup>, L.V. Okhremchuk<sup>1</sup>, E.V. Nechaeva<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)

**Summary.** Rational pharmacotherapy of chronic pancreatitis at hospital conditions is determined in many respects by availability of necessary medicines and therefore by opportune and rational organized pharmaceutical help. As the research has shown, it's the most advisable to regard pharmaceutical help as the second main kind of professional help in public health service. Therefore the pharmaceutical help system should be regarded as the complex of organizational elements, which satisfy the modern health protection and rehabilitation methods, processes proceeding during interplay between the elements and also the result of the processes in the form of documented improvement of quality of life. Content-analysis of literature and results of the research allowed us to make out and substantiate from modern viewpoint following interconnected conceptions: «pharmaceutical help», «pharmaceutical help system». The current state of organization of pharmaceutical help to the patients with chronic pancreatitis in Irkutsk region was investigated.

**Key words:** pharmaceutical help, pharmaceutical help system, chronic pancreatitis, gastroenterology.

За последние 30 лет в общей структуре состояния здоровья населения прослеживается общемировая тенденция роста, более чем в 2 раза, заболеваемости панкреатитами [6]. В 2013 г. заболеваемость панкреатитом в Иркутской области составила 200 случаев на 10 тыс. населения, а в целом за по-

следние 10-15 лет число таких больных возросло в 3 раза.

Хронический панкреатит (ХП), как распространённая нозологическая форма характеризуется длительным хронически прогрессирующим течением, крайне негативно влияющим на качество жизни пациентов и приводящим к

частичной или полной утрате трудоспособности. В условиях стационара рациональная фармакотерапия ХП во многом зависит от оперативного обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ЛП). Поэтому исследования по организации своевременной фармацевтической помощи (ФП) больным ХП, весьма востребованы.

Проблемы рационального использования ЛП при различных патологиях в рамках концепции ФП постоянно обсуждаются, что вполне закономерно, в работах отечественных ученых [2,3,5,7,8,9,11].

Основные принципы ФП были сформулированы американскими учеными Ч.Д. Хелпером и Л. Стрэнд (1989). По их мнению, цель ФП – «обеспечение надежности лекарственной терапии для достижения определенного результата, который улучшил бы качество жизни пациента» [15,16]. Данный тезис, отразивший главенствующую в период зарождения концепции ФП (1970 г.) мысль о том, что клинические или больничные фармацевты наравне с врачом должны брать на себя долю ответственности за состояние здоровья пациента [10,17]. С.Д. Helper и L.M. Strand (1990) сформулировали определение понятия ФП, которое, с небольшими изменениями, принято во многих странах мира: «ФП – это деятельность, при которой фармацевтический работник берет на себя ответственность за ЛП для пациента, а именно: оценивает их надежность и эффективность в зависимости от его состояния здоровья; разрабатывает постоянный план лекарственной помощи больному» [16].

Различия между системами здравоохранения, особенности языка, используемая фармацевтическая терминология и культура фармации в целом сказались на различном понимании ФП в разных странах [13]. Поэтому проблема выработки единого подхода к определению понятия ФП постоянно находится в центре внимания медицинской и фармацевтической обществности. По мере развития здравоохранения и фармации, накопления практического опыта, концепция ФП систематически пересматривается ФП. Так, в США по одному из более ранних определений под ФП понималась «деятельность, при которой практический работник несет ответственность за потребности пациента в фармакотерапии и отвечает за это обязательство». Дефиниция, разработанная в Голландии (1998), определяет ФП как «помощь коллектива аптеки индивидуальному пациенту в области фармакотерапии, направленная на улучшение качества жизни».

Согласно концепции, принятой фармацевтами Германии, ФП – это программа, в которой, благодаря большей вовлеченности фармацевта, цели терапии, поставленные врачом и пациентом, должны достигаться лучше и безопаснее.

К 1998 г. только в шести из тридцати обследованных стран мира применялась классическая дефиниция ФП, сформулированная Хелпером и Стрэнд, а в двенадцати странах имели хождение существенно отличавшиеся дефиниции. Эти отличия имели разное происхождение, в том числе и чисто лингвистического характера. Как указывает Фон Ван Милль, в английском языке под словом «сage» понимается эмоциональная и личная помощь, сочетанная с профессиональными качествами. Во Франции и Германии данному английскому слову придается в основном эмоциональное смысловое значение. Для скандинавских стран выявлены некоторые трудности перевода английского термина «сage». Различные принципы фармацевтической практики в разных странах также порождают неодинаковое восприятие ФП. Например, в Великобритании и Нидерландах успешное сотрудничество между фармацевтами и врачами развито значительно больше, чем во Франции и Испании [12].

Кроме того, между моделью ФП, внедренной в США, и моделью, принятой европейскими странами, существует еще одно небольшое, но важное отличие. Если в первом случае при оценке эффективности ФП внимание акцентируется на вмешательствах фармацевта в фармакотерапию (число и характер), то во втором случае наибольшее значение придается результатам фармакотерапии для пациента [14].

Международной фармацевтической федерацией предложено следующее определение: «ФП – это ответственное предоставление фармакотерапии в целях достижения определенных результатов, позволяющих улучшить или поддерживать на прежнем уровне качество жизни пациента. Это процесс сотрудничества, направленный на профилактику или выявление и разрешение проблем, связанных с приме-

нением лекарственного препарата или состоянием здоровья пациента. Это непрерывный процесс повышения качества применения ЛП».

Таким образом, основные требования, предъявляемые к ФП, это профессиональные взаимоотношения фармацевта с пациентом, ведение документации о фармакотерапии пациента и оценка персональной медицинской информации о нем [4].

Не случайно, во многих странах признана перспективность идеологии фармацевтической помощи, повышающая роль и авторитет фармацевтических работников по сравнению с традиционной идеологией.

Сформировавшаяся в России концепция предусматривает, что интегрированный подход к понятию ФП должен учитывать роль не только фармации, но и системы здравоохранения в целом и, соответственно, представлять ФП как второй основной вид помощи в здравоохранении. В настоящее время в качестве рабочего определения возможно рассмотрение ФП как совокупности фармацевтических услуг, оказываемых лицами с фармацевтическим образованием при лекарственном и информационно-консультационном обеспечении (сопровождении) медицинской помощи [1].

Целью нашего исследования явилось изучение организации ФП пациентам с хроническим панкреатитом на госпитальном этапе.

## Материалы и методы

Методической основой исследования явились результаты контент-анализа научных публикаций по аспектам фармацевтической помощи, основные положения теории маркетинга, фармакоэкономического и системного анализа, регионального подхода, экономико-статистические методы.

В ходе исследования нами проведен контент-анализ 200 историй болезни пациентов с ХП в возрасте от 17 до 87 лет (пациентов гастроэнтерологического отделения ИОКБ) за период 2011–2014 гг. Среди исследуемых мужчин 103 (51,6%), женщин – 97 (48,5%). Возрастное распределение больных представлено в таблице 1.

Таблица 1

Возрастная характеристика пациентов гастроэнтерологического отделения ИОКБ, чел. (%)

Возраст, лет	Годы							
	2011		2012		2013		2014	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
17-30	3	6	2	3	4	8	3	8
31-40	8	16	7	12	6	12	5	13
41-50	14	27	11	18	7	14	5	13
51-60	16	31	21	35	11	21	15	40
61-70	8	16	13	22	16	31	7	18
71 и старше	2	4	6	10	7	14	3	8

Необходимо отметить, что в процессе изучения у большинства пациентов наблюдалась следующая сопутствующая патология: хронический гастрит – 60%; дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) – 51,5%; артериальная гипертензия (АГ) – 36,5%; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 27,5%; желчекаменная болезнь (ЖКБ) – 18%; синдром раздраженного кишечника (СРК) – 15%; эутиреоз, гипотиреоз – 15%; сахарный диабет 2 типа (СД) – 12%; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – 11%; язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) – 3,5%.

Анализировались глубина и полнота ассортимента ЛП. Расчет данных показателей проводился по представленным формулам.

Коэффициент глубины ассортимента (формула 1):

$$Kг = \frac{\Gamma_{\text{факт}}}{\Gamma_{\text{баз}}}$$

где Kг – коэффициент глубины ассортимента ЛП;  $\Gamma_{\text{факт}}$  – количество наименований ЛП одной фармакотерапевтической группы (ФТГ) на региональном рынке;  $\Gamma_{\text{баз}}$  – количество наименований ЛП одной ФТГ, разрешенных к применению в стране.

Полнота использования ассортимента позиционируемых ЛП (формула 2):

$$\Pi = \frac{\Pi_{\text{факт}}}{\Pi_{\text{баз}}}$$

где  $\Pi$  – полнота использования ЛП соответствующей ФТГ;  $\Pi_{\text{факт}}$  – количество ЛП данной ФТГ, назначаемых вра-

чом;  $P_{\text{баз}}$  – общее количество ЛП данной ФТГ на региональном ФР

**Результаты и обсуждения**

Успешное оказание ФП данному контингенту больных зависит от востребованности и наличия на региональном фармацевтическом рынке (ФР) необходимого ассортимента ЛП.

Реализация цели рационального подбора ЛП, оптимально сочетающих эффективность, безопасность и доступность по стоимости, решается посредством комплексного изучения ассортимента ЛП определенной фармакотерапевтической группы (ФТГ). Данное обстоятельство позволяет получить качественную и количественную оценку номенклатуры ЛП, удовлетворяющих соответствующую потребность, с учетом классификационных, технологических и производственных характе-

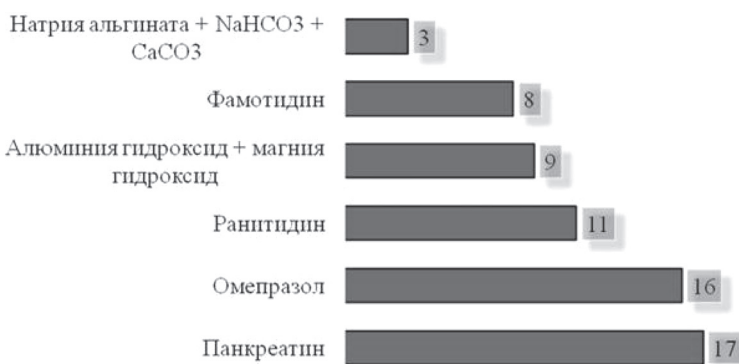


Рис. 1. Число торговых наименований ЛП по отдельным МНН.

чения ХП по торговым наименованиям, показатели полноты ассортимента ЛП внутри исследуемых ФТГ составили: 29% – ЛП ФТГ блокаторы протонной помпы; 21,5% – ЛП ФТГ – ферменты; 20,5% – ЛП ФТГ антациды. Из таблицы 4 видно, что на региональном ФР присутствуют 79 ЛП по ТН.

Число торговых наименований ЛП регионального ФР в рамках соответствующего международного наименования представлено на рисунке 1.

Из рисунка 1 видно, что наибольшую долю в рассматриваемом ассортименте занимают такие ЛП, как панкреатин (17 ТН), омепразол (16 ТН), ранитидин (11 ТН).

Значительный интерес представляет соотношение доли отечественных и зарубежных ЛП в общей номенклатуре

Таблица 2 Расчет глубины ассортимента ЛП ФТГ, используемых при ХП

Фармакотерапевтическая группа	Гфакт.	Гбаз.	Кз, %
Ферменты	17	69	24,64
Блокаторы протонной помпы	23	180	12,78
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов	19	84	22,62
Антациды	16	64	25
Препараты висмута	4	15	26,67
Всего	79	412	19,17

ристик. Результаты такого анализа необходимы для последующего мониторинга наличия и использования ЛП соответствующих ФТГ. В результате представляется возможность разработки рекомендаций по формированию оптимального ассортимента ЛП (ассортиментной политики) для отделений медицинских организаций (МО).

Как видно из таблицы 2, глубина номенклатуры ЛП данных ФТГ составляет в среднем 19,17%.

Значительный интерес представляет полнота использования позиционируемых на региональном рынке ЛП ФТГ для лечения ХП. Как следует из таблицы 3, полнота использования ЛП необходимых ФТГ достигает в среднем 29,11%, что позволяет врачу в определенной мере учесть особенности протекания заболевания у конкретного больного.

Таблица 2

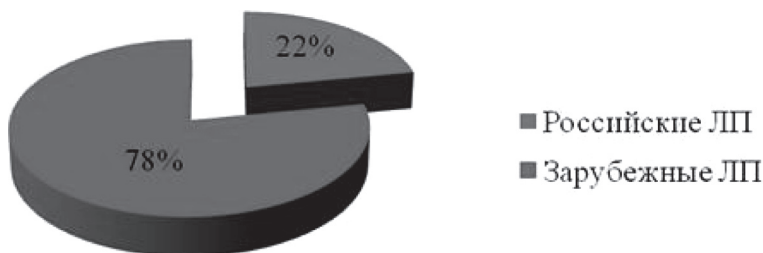


Рис. 2. Доля отечественных и зарубежных ЛП в общей номенклатуре ЛП для лечения ХП на региональном ФР (%).

Таблица 3 Полнота использования ассортимента ЛП ФТГ для лечения ХП

Фармакотерапевтическая группа	$P_{\text{факт}}$	$P_{\text{баз}}$	$P, \%$
Ферменты	4	17	23,53
Блокаторы протонной помпы	7	23	30,43
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов	4	19	21,05
Антациды	5	16	31,25
Препараты висмута	3	4	75,00
Всего	23	79	29,11

В связи с формированием ассортиментной политики МО в рамках торговых наименований, по каждому международному наименованию (МНН) ЛП, с учетом ценовой составляющей, нами был рассмотрен ассортимент ЛП в разрезе ФТГ, представленных на региональном ФР, по торговым наименованиям (табл. 4, рис. 1).

Как следует из проведенного ранжирования ЛП для ле-

Таблица 5 Ассортиментная структура ЛП по производственному признаку для лечения ХП

Название страны-производителя	Количество наименований ЛП	
	абс.	отн. (%)
Россия	17	22
Зарубежные страны всего	62	78
в т.ч. Индия	16	20
Германия	8	10
Великобритания	8	10
Словения	5	6,3
Болгария	4	5
Франция	4	5
Венгрия	3	3,8
Сербия	3	3,8
Нидерланды	3	3,8
Швеция	2	2,5
Израиль	2	2,5
Хорватия	1	1,3
Испания	1	1,3
Словацкая республика	1	1,3
Итого	79	100

Таблица 4 Перечень ФТГ ЛП для лечения ХП, позиционируемых на региональном фармацевтическом рынке, по торговым наименованиям

Наименование ФТГ	Количество торговых наименований (абс.)	Количество торговых наименований (доля, %)
Ферменты	17	21,5
Блокаторы протонной помпы	23	29
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов	19	24
Антациды	16	20,5
Препараты висмута	4	5
Итого	79	100

Таблица 4 ЛП для лечения ХП (рис. 2).

Как следует из рисунка 2, на сегодняшний день структура ассортимента ЛП для лечения ХП включает 78% ЛП зарубежного и 22% ЛП российского производства.

Проведенный анализ ассортимента в разрезе стран-производителей показал, что в Российской Федерации зарегистрированы предложения 15 зарубежных стран, среди кото-



рых первое место заняла Индия (20%), второе – Германия и Великобритания (по 10%), третье – Словения (6%). ЛП для лечения ХП предлагают также компании-производители из Болгарии, Венгрии, Франции, Хорватии и др.

Проведение дальнейшего анализа позволило установить структуру ассортимента ЛП для лечения ХП, позиционируемых на региональном ФР, по действующим веществам.

Из таблицы 6 видно, что в результате ранжирования по действующим веществам получены следующие характеристики полноты ассортимента ЛП для лечения ХП внутри отдельных ФТГ: максимальная величина показателя – у ЛП ФТГ антацидов – 35,3%, у ЛП ФТГ, снижающих секрецию соляной кислоты, – блокаторов протонной помпы она составила 29,4%; у ЛП ФТГ, защищающих слизистую оболочку желудка (содержащие висмут) – достигла 17,6%. Из таблицы 6 также следует, что на региональном ФР присутствуют 17

вана маркетинговая классификация используемых ЛП по финансово-экономическим, правовым, фармацевтическим и фармакотерапевтическим признакам. Проведенный маркетинговый анализ регионального ФР показал, что ассортиментная структура ЛП для лечения ХП с учетом сопутствующих патологий и вспомогательной терапии представлена 17 ЛП по международным непатентованным наименованиям и 79 ЛП по торговым наименованиям. По числу торговых наименований наиболее обширным является ассортимент следующих ФТГ: блокаторы протонной помпы – 23 (29%) позиции, блокаторы H2-гистаминовых рецепторов – 19 (24%). Полученные данные позволяют охарактеризовать региональный ФР как рынок с недостаточной глубиной ассортимента ЛП для лечения ХП (Kг=0,19), среди которых превалирует продукция зарубежного производства (78%). Среди стран-производителей ЛП данных ФТГ лидирующие позиции занимают Индия – 20%, Германия и Великобритания – по 10%, Словения – 6% и др.

Таблица 6

Ассортимент ЛП для лечения ХП, позиционируемых на региональном фармацевтическом рынке, по действующим веществам

Наименование ФТГ	Количество действующих веществ (МНН), абс.	Количество действующих веществ (МНН), доля, %
Ферменты	1	5,9
Блокаторы протонной помпы	5	29,4
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов	2	11,8
Антациды	6	35,3
Препараты висмута	3	17,6
Итого	17	100

ЛП по МНН.

Таким образом, в исследовании с современных позиций рассмотрена миссия фармацевтической помощи. Обсуждена и представлена ее роль как второго основного вида помощи в здравоохранении. С учетом данного подхода изучена организация фармакотерапии больных ХП и сформиро-

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 11.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Геллер Л.Н., Петров В.П. Фармакоэкономические обоснования стоимости базисной медикаментозной терапии бронхиальной астмы у детей на амбулаторном этапе лечения: учебно-методическое пособие. – Иркутск: ИГМУ, 2007. – С.44-65.

2. Геллер Л.Н. Теоретические и организационно-экономические основы стратегического управления системой фармацевтической помощи на уровне субъекта РФ: Автореф. дисс. ... д-ра фармацевт. наук. – М., 2007. – 47 с.

3. Глембоцкая Г.Т., Маскаева А.Р. Концепция фармацевтической помощи: реалии и перспективы // Новая аптека. – 2000. – №5. – С.11-14.

4. Декларации профессиональных стандартов FIP // Информационно-рекламная деятельность фармацевтических организаций. – М.: МЦФЭР, 1999. – С.51-55.

5. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении. – Курск: КГМУ, 2009. – 409 с.

6. Калягин А.Н. Современный взгляд на применения квамтела при панкреатитах // Consilium medicum. Приложение. Гастроэнтерология. – 2004. – Вып. 1. – С.17-19.

7. Кныш О.И. Методологические основы фармацевтического маркетинга в проблеме планирования семьи и контрацепции (на примере Тюменского региона): Автореф. дисс. ... д-ра фармацевт. наук. – М., 1999. – 36 с.

8. Лоскутова Е.Е. Теоретические и методологические основы фармацевтической экономики и обоснование принципов оказания лекарственной помощи населению: Автореф. дисс. ... д-ра фарм. наук. – М., 1999. – 50 с.

9. Мошкова Л.В., Зверева Е.С., Левицкая И.А. и др.

Методика количественной оценки фармацевтической помощи населению и рекомендации по ее повышению // Экономический вестник фармации. – 2003. – №3. – С.90-95.

10. Мошкова Л.В., Коржавых Э.А., Федина Е.А., Саутенкова Н.Л. Безрецептурный отпуск лекарственных средств в системе самопомощи и самопрофилактики – М.: МЦФЭР, 2001. – 314 с.

11. Предейн Н.А. Оценка состояния организации фармацевтической помощи препаратами пищеварительных ферментов на Омском рынке // Омский научный вестник. – 2012. – №2. – С.114-120.

12. Cerami P. Improving documentation of pharmaceutical interventions // ASHP Midyear clinical Meeting. – 1998. – Vol. 33. – P.392.

13. Lankish P. G., Loehr-Happe A., Otto J., Creutifeldt W. Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis – of the disease // Digestion. – 1993. – Vol. 54. – P.148-155.

14. Layer P., Jansen J.B., Cherian L., et al. Feedback regulation of human pancreatic secretion // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98. – P.1311-1319.

15. Principles of Practice for Pharmaceutical Care / Am. Pharmacists Ass. – 2005. – 4 p.

16. Sah R.P., Pannala R., Chari S.T., et al. Prevalence, diagnosis and profile of autoimmune pancreatitis presenting with features of acute or chronic pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8. №1. – P.91-96.

17. Tromp W.M., Millonig M.K. Pharmaceutical care: towards an international understanding // The Pharm. J. – 1999. – Vol. 263. – P.464.

## REFERENCES

1. Geller L.N., Petrov V.P. Pharmacoeconomic substantiations for the price of basic pharmaceutical care of bronchial asthma of the kids at the out-patient stage: the training manual. – Irkutsk: ISMU, 2007 – P.44-65. (in Russian)

2. Geller L.N. Theoretical, organizational and economic basics of strategical management of the system of pharmaceutical care at the level of a region of Russia: Thesis DSc (Pharmacy). – Moscow,

2007. – 47 p. (in Russian)

3. Glembockaya G.T., Maskaeva A.R. Conception of pharmaceutical care: realities and prospects // Novaya apteka. – 2000. – №5. – P.11-14. (in Russian)

4. FIP declarations of professional standards // Informacionno-reklamnaja dejatel'nost' farmaceuticheskikh organizacij. – Moscow: MCFER, 1999. – P.51-55. (in Russian)

5. Dremova N.B., Ovod A.I., Korzhavyn E.A. Foundations of pharmaceutical help in public health service. – Kursk: KSMU, 2009. – 409 p. (in Russian)

6. Kalyagin A.N. The modern view of the application of pancreatitis when Quamatel. // Consilium medicum. Prilozhenie «Gastroenterologia». – 2004. – Is. 1. – P.17-19. (in Russian)

7. Knysch O.I. Methodological foundations of pharmaceutical marketing at the problem of family planning and contraception (by the example of Tyumen region): Thesis DSc (Pharmacy). – Moscow, 1999. – 36 p. (in Russian)

8. Loskutova E.E. Theoretical and methodological foundations of pharmaceutical economics and substantiation of the principles of pharmaceutical help providing to the population: Thesis DSc (Pharmacy). – Moscow, 1999. – 50 p. (in Russian)

9. Moshkova L.V., Zvereva E.S., Levitskaya I.A., et al. Methods of quantitative evaluation of pharmaceutical help to the population and recommendations for its improvement // Ekonomicheskij Vestnik farmacii. – 2003. – №3. – P.90-95. (in Russian)

10. Moshkova L.V., Korzhavyn E.A., Fedin E.A., Sitnikov N.L. Over-the-counter drugs delivery in the system of self-help and self-prophylaxy – Moscow: MCFER, 2001. – 314 p. (in Russian)

11. Predejn N.A. Evaluation of the state of pharmaceutical

help organization with the preparations of digestive enzymes at Omsk market // Omskij nauchnij vestnik. – 2012. – №2. – P.114-120. (in Russian)

12. Cerami P. Improving documentation of pharmaceutical interventions // ASHP Midyear clinical Meeting. – 1998. – Vol. 33. – P.392.

13. Lankish P. G., Loehr-Happe A., Otto J., Creutifeldt W. Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis – of the disease // Digestion. – 1993. – Vol. 54. – P.148-155.

14. Layer P., Jansen J.B., Cherian L., et al. Feedback regulation of human pancreatic secretion // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98. – P.1311-1319.

15. Principles of Practice for Pharmaceutical Care / Am. Pharmacists Ass. – 2005. – 4 p.

16. Sah R.P., Pannala R., Chari S.T., et al. Prevalence, diagnosis and profile of autoimmune pancreatitis presenting with features of acute or chronic pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8. №1. – P.91-96.

17. Tromp W.M., Millonig M.K. Pharmaceutical care: towards an international understanding // The Pharm. J. – 1999. – Vol. 263. – P.464.

#### Информация об авторах:

Геллер Лев Николаевич – профессор кафедры управления и экономики фармации, д.ф.н., e-mail: levvg@mail.ru;  
Черкашина Олеся Александровна – интерн кафедры, e-mail: olesya180592@mail.ru; Охремчук Людмила Васильевна – ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ИГМУ, к.м.н., e-mail: ohremchuk-liudmila@rambler.ru;  
Нечаева Елена Витальевна – заведующий гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ ИОКБ, к.м.н.

#### Information About the Authors:

Geller Lev N. – professor Department of management and economics of pharmacy, professor, PhD, DSc, e-mails: levvg@mail.ru;  
Cherkashina Olesya A. –intern, e-mails: olesya180592@mail.ru; Ohremchuk Lyudmila V. – assistant to Department endocrinology and clinical pharmacology, MD, PhD, e-mail: ohremchuk-liudmila@rambler.ru; Nechaeva Elena Vitalevna – manager of Department Gastroenterology, MD, PhD.

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© КУРЕНКОВА Г.В., ЛЕМЕШЕВСКАЯ Е.П. – 2015  
УДК 613.6:621/.625

### ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА В ПОДЗЕМНЫХ СООРУЖЕНИЯХ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ РАБОТНИКОВ

Галина Владимировна Куренкова, Елизавета Петровна Лемешевская  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская)

**Резюме.** Обобщены результаты исследований отечественных и зарубежных учёных в области гигиены труда в подземных сооружениях: тоннелях, шахтах, рудниках. Показано, что ведущими вредными факторами производственной среды и трудового процесса являются пыль, шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат, отсутствие естественного освещения, ионизирующее излучение (радон), физические нагрузки, нервно-эмоциональное напряжение. Характер и степень воздействия на работающих лиц факторов производственной среды могут существенно отличаться и зависеть от особенностей производства, климатогеографического расположения. Отмечено, что под влиянием вредных факторов подземных условий труда изменения возникают в эмоционально-волевой сфере, процессах окислительного метаболизма и адаптационных процессах, центральной нервной, эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной системах, опорно-двигательного аппарата, развивается профессиональный стресс. При наличии радона у работников возникает оксидативный стресс, возможно развитие рака лёгкого. Регистрируются профессиональные заболевания – пневмокониозы, нейросенсорная тугоухость, вибрационная болезнь, пояснично-крестцовая радикулопатия и другие.

**Ключевые слова:** условия труда, тоннели, шахты, рудники, профессиональный риск, заболеваемость.

### HYGIENIC CHARACTERISTICS OF WORKING CONDITIONS IN UNDERGROUND STRUCTURES AND THEIR IMPACT ON THE HEALTH OF WORKERS

G. V. Kurenkova, E.P. Lemeshevskaya  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Summarized the research results of domestic and foreign scientists in the field of industrial hygiene in

underground structures: tunnels, mines, pits. It is shown that the leading harmful factors of production environment and labor process are dust, noise, vibrations, unfavourable microclimate, the lack of natural light, ionizing radiation (radon), physical loads, nervous-emotional stress. The nature and extent of the impact of factors of production environment can vary significantly and depend on the characteristics of production, climate and geographical location. It is noted that under the influence of harmful factors of underground working conditions changes occur in the emotional-volitional sphere, the processes of oxidative metabolism and adaptation processes of the central nervous, endocrine, immune, cardiovascular, respiratory systems, musculoskeletal system, developing occupational stress. In the presence of radon the employees have oxidative stress, lung cancer may develop. Registered occupational diseases – pneumoconiosis, sensorineural hearing loss, vibration disease, lumbosacral radiculopathy, and others.

**Key words:** working conditions, tunnels, mines, pits, occupational risk, morbidity.

В условиях современного производства в различных отраслях промышленности сохраняется реальность воздействия на организм работников комплекса неблагоприятных факторов трудовой деятельности (запылённость, шум, вибрация, дискомфортный микроклимат, тяжесть и напряжённость трудового процесса и др.), которые могут усугубляться условиями окружающей среды (климатогеографические особенности, антропогенное загрязнение воздуха, почвы, воды). Вследствие этого изменяется функциональное состояние организма, снижаются его адаптивные возможности, что приводит к повышению риска возникновения профессиональных и общих заболеваний. До 60% всей патологии человека является следствием экогенных факторов [34].

Обширная отечественная и зарубежная литература посвящена вопросам гигиены труда и состояния здоровья лиц, работающих в подземных условиях, чаще всего эти сведения касаются работников угольной и горнодобывающей промышленности.

Приоритетными факторами, оказывающими негативное влияние на организм работающих под землёй, является шумо-вибрационный и пылевой факторы, неблагоприятный производственный микроклимат (нагревающий или охлаждающий), физические нагрузки, значительное нервно-эмоциональное напряжение, отсутствие естественного освещения, ионизирующее излучение, ослабление геомагнитного поля [3,4,7,11,15,16,19,21,24].

В подземных железнодорожных тоннелях в Италии отмечены высокие концентрации пыли (до 11 мг/м<sup>3</sup>) с содержанием органических, металлических, кремнистых и волокнистых компонентов. Использование кварцевого песка в системе аварийного торможения вагонов обуславливает содержание в составе пыли от 5% до 14% кремния. Активность радона там же достигает 850 Бк/м<sup>3</sup> [44]. А. Seaton с соавт., М. Loxham с соавт. провели детальное изучение пылевого фактора в Лондонском метро и установили высокий риск его воздействия для здоровья подземного персонала в зависимости от состава и размера частиц [43,54].

Уровни шума на рабочих местах в горнорудной промышленности превышают предельно-допустимые на 20-39 дБА (класс условий труда 3.3 – 3.4), на угольных шахтах – на 15-25 дБА (класс условий труда 3.1 – 3.3) [19]. Шум как вредный фактор производственной среды является наиболее значимым среди физических факторов при развитии профессиональной патологии, воздействуя на центральную и вегетативную нервную систему человека, слуховой анализатор, уменьшая зрительную реакцию, повышая утомляемость [22].

По данным В.М. Шевцовой [26], разрабатывающей критерии индивидуального прогнозирования профессиональной тугоухости при воздействии комплекса вредных факторов, проходчики и бурильщики железорудных шахт подвергаются воздействию шума с уровнями 107-109 дБА, локальной вибрации – до 118 дБ, общей вибрации – 102-117 дБ, пыли – 2,2-18,3 мг/м<sup>3</sup>. У горнорабочих, подвергающихся интенсивной шумовой нагрузке, возрастает реактивная тревожность, ухудшается самочувствие и настроение, возникают изменения в эмоционально-волевой сфере [9]. Такие изменения приводили к снижению пропускной способности зрительного анализатора, устойчивости внимания, снижению памяти и др. В США при подземной добыче угля шум является самым распространённым фактором, приводящим к профпатологии органа слуха, которая занимает одно из 10 ведущих мест в структуре профзаболеваемости [38]. Действие шума на организм, рассматриваемое с позиций хронического стресса, приводит к разным проявлениям от функциональных церебральных нарушений регуляции до морфологически различной патологии, при этом стабильное напряжение

эндокринной системы рассматривается А.В. Лизаревым как защитная (адаптивная) реакция организма [12].

При действии как локальной, так и общей вибрации установлены биохимические изменения процессов окислительного метаболизма, весьма интенсивно снижается уровень показателей антиоксидантной защиты организма. Одновременно со снижением антиоксидантной защиты значительно повышаются процессы свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов [1]. А.В. Суховой с соавт. у работников виброопасных профессий установлена высокая распространённость андрогенодефицита, особенно у больных с вибрационной болезнью, выявлена средняя степень производственной обусловленности (RR=1,52-1,93, EF=34,2-48,2%) [20].

И.Н. Федейной [23] показано, что показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ), рассчитанные на 100 работников, по классу болезней органов дыхания занимали первое место среди работников шахт Восточного Донбасса – 37,2 случаев и 328,0 дней, среди горнорабочих шахты Курской магнитной аномалии – 29,9 случаев и 248,5 дней, у горнорабочих Норильского района – 20,0 случаев и 190,3 дней. На втором месте – класс болезней костно-мышечной системы, на третьем – болезни системы пищеварения, травмы. Также отмечено, что для работников Крайнего Севера характерны высокие показатели заболеваемости с ВУТ в связи с болезнями системы кровообращения (4,8 случая, 65,8 дней), которые автор связала с напряжением сердечно-сосудистой системы (ССС) в условиях высоких широт.

Результаты обследования подземных рабочих горнодобывающих предприятий свидетельствуют о неблагоприятной роли охлаждающего микроклимата в развитии вибрационной болезни, что подтверждается в 2 раза более быстрым развитием вибрационной болезни у шахтёров Крайнего Севера (8,8 года) по сравнению со средней полосой России (17,8 года) [28].

О.П. Рушкевич с соавт. в своих исследованиях выявили высокую корреляционную зависимость формирования гипертонической болезни от степени психоэмоционального напряжения ( $r=0,8$ ) для подземных горнорабочих [16]. Иностранцами авторами при изучении профессиональных болезней подземных работников от воздействия пыли показано, что среди шахтёров Америки, Китая распространён пневмокоз, шахтёров Южной Африки – пневмокоз в сочетании с туберкулёзом лёгких [39,50,55].

Под влиянием неблагоприятных условий труда в рудниках изменяются неспецифические показатели иммунной системы – циркулирующие иммунные комплексы и иммуноглобулин G, что показано в исследованиях Л.М. Сааркопель с соавт. [17], которые предложили рассматривать изменения показателей гуморального иммунитета подземных горнорабочих как критерии изменения резистентности организма и предикторы риска нарушения здоровья под влиянием неблагоприятных условий производственной и окружающей среды. Также А.В. Малашенко с соавт. показано изменение иммунного статуса у горнорабочих урановых рудников с патологией органов дыхания [13].

М.А. Цветкова с соавт. [24] при обследовании горнорабочих, подвергающихся воздействию комплекса факторов (локальная вибрация, тяжёлая физическая нагрузка с частыми поворотами и наклонами туловища и вынужденной рабочей позой, неблагоприятный микроклимат), выявили жалобы на ограничение движений и боли, онемение, отёчность, парестезии конечностей. Объективные исследования показали повышение тонуса сосудов, изменения проведения нервного импульса и др. неврологические симптомы, при рентгенографии – дегенеративно-дистрофические изменения кост-



ной структуры (разреженность) пояснично-крестцового отдела позвоночника, при ультразвуковой остеоденситометрии – признаки остеопороза. Исследования здоровья шахтёров Ростовской области, условия труда которых связаны с высокой влажностью воздуха, физической нагрузкой, локальной вибрацией, позволили диагностировать пояснично-крестцовую радикулопатию как профессиональное заболевание [4]. В.С. Рукавишников с соавт. [15] установили, что у подземных горнорабочих Сибири и Крайнего Севера второе ранговое место занимают болезни костно-мышечной системы  $28,7 \pm 1,6$  случая и  $399,7 \pm 5,3$  дня в связи с воздействием ведущих производственных факторов – общей и локальной вибрации, неблагоприятных микроклиматических условий, тяжёлого физического труда.

Изучены условия труда и трудового процесса, психофизиологические особенности характера трудовой деятельности работников Новосибирского метрополитена. Отмечены низкие температуры воздуха (от  $4^{\circ}\text{C}$ ), утомление на фоне возбуждения ЦНС к концу смены и др. В структуре заболеваний преобладали у машинистов болезни органов дыхания, болезни системы кровообращения и костно-мышечной системы, в группе работников службы движения – самый высокий процент временной нетрудоспособности был в связи с болезнями органов пищеварения, в группе подземных работников – болезни костно-мышечной системы, авторами разработаны профилактические мероприятия [25]. D. Zdrengeha с соавт. установили, что условия труда формируют профессиональный стресс у машинистов локомотивов, что способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний [60].

Комплексной гигиенической оценке факторов производственной среды, их влиянию на состояние здоровья работников, обслуживающих подземные тоннели Восточно-Сибирской железной дороги, посвящена диссертационная работа Г.В. Куренковой [10]. Автором выявлен комплекс неблагоприятных производственных факторов, характерных для железнодорожных тоннелей, формирование которых определяется конструктивными и климатогеографическими особенностями, протяжённостью тоннелей, эффективностью работы вентиляционных устройств. Установлено, что формирование заболеваемости с временной утратой трудоспособности подземных работников тоннелей, до 70% которой определяют болезни органов дыхания, костно-мышечной, сердечно-сосудистой систем, обусловлено влиянием производственно-профессиональных факторов. Доказан высокий и очень высокий профессиональный риск по гигиеническому, радиационному, медико-биологическому показателям.

В период строительства метрополитена в Москве, выявлены высокие уровни загрязнения грунтов, грунтовых вод, воздуха. Концентрация тяжёлых металлов в 2-14 раз превышала ПДК, ароматических соединений – в 6-12 раз. При эксплуатации работники испытывают воздействие повышенных уровней шума и вибрации, загрязнённой воздушной среды антропогенного и техногенного характера, недостаточной освещённости, неблагоприятного микроклимата. Т.А. Дубровская с соавт. отмечают проблемы прогнозирования загазованности радоном подземных сооружений метрополитена, факторов, оказывающих влияние на функциональное состояние и работоспособность специалистов метрополитена – психоэмоциональные стрессы, шумовые нагрузки и др. [6].

При изучении заболеваемости с ВУТ проходчиков железнодорожных тоннелей БАМ В.А. Кудриным с соавт. [8] установлены высокие уровни показателей, связанные с влиянием вредных условий труда – 124,8 случая на 100 круглогодичных работников, 1351,1 дня, средняя длительность 1 случая – 10,8 дня. В структуре заболеваемости с ВУТ преобладали болезни органов дыхания – 45% (31% по дням), заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани – 16,5% (16,4% по дням), травмы – 9,3% (14,8% по дням), болезни органов пищеварения – 9,1% (12,3% по дням). V.L. Ravone с соавт. также отмечают высокие уровни травматизма при строительстве тоннелей высокоскоростных железных дорог [49].

В работе А.В. Желовой [7] показано, что воздействие комплекса вредных факторов подземных рудников негативно сказывается на адаптационных и защитно-компенсаторных механизмах, усугубляющихся воздействием тяжёлых климатических условий проживания на Крайнем Севере: изучены

адаптационные реакции по лейкоцитарной формуле с учётом времени воздействия факторов внутрирудничной среды и индекс напряжения регуляторных механизмов по основным гемодинамическим показателям. Было установлено нарастание степени напряжённости адаптационных процессов у рабочих по мере увеличения стажа и отмечена высокая «биологическая плата» организма при работе в экстремальных климатических условиях.

При изучении здоровья работающих в горнодобывающей промышленности Сибири и Крайнего Севера В.С. Рукавишниковым с соавт. [15] выявлена важная негативная особенность – высокий уровень профессиональной заболеваемости среди подземных рабочих рудных и россыпных шахт, что свидетельствует о крайне выраженном неблагоприятном влиянии условий труда на работающих. Авторы отмечают, что официальные данные не отражают истинного положения в связи с некачественным проведением периодических медицинских осмотров (ПМО) на предприятиях, подчёркивают факты сокрытия признаков профессиональных заболеваний работниками, избегая угрозы увольнения или перевода на другую работу. Ведущие места в структуре профзаболеваемости занимали вибрационная болезнь, пылевая патология, нейросенсорная тугоухость, заболевания периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Установлена высокая доля сочетанной патологии.

Подземные сооружения нередко характеризуются наличием природных источников ионизирующего излучения. Строительство тоннелей в Гонконге сопровождалось накоплением радона и его дочерних продуктов распада (ДПР) в выработках. Регулярное измерение объёмной активности (ОА) радона позволило спроектировать эффективную систему вентиляции, в результате чего дозы облучения работников тоннелей не превышают  $3 \text{ мЗв}$  [51]. Также X. Li с соавт. отмечают разные концентрации радона в железнодорожных тоннелях в зависимости от геологических условий и периода года [41], наличие радона в шахтах по добыче угля, при этом коллективная доза составляет около  $1,65 \cdot 10^4 \text{ чел.}\cdot\text{Зв/год}$  [42]. Радон и гамма-излучение были изучены внутри шахты Ла-Каролина, Аргентина, открытой для туристов. Концентрации радона в диапазоне  $1,8\text{--}6,0 \text{ кБк/м}^3$  обусловили эффективную дозу облучения туристических гидов более  $20 \text{ мЗв}$  [29]. В угольных шахтах Пакистана выявлены концентрации радона в диапазоне  $50\text{--}114 \text{ Бк/м}^3$ , оценивались также дозы радиации и соответствующего риска для здоровья шахтёров [45]. Облучение работников угольной шахты Tusnica в основном происходит за счёт вдыхания радиоактивных угольной пыли [58]. В Турции шахтёры одних угольных шахт подвергаются воздействию радона с активностью  $15\text{--}78 \text{ Бк/м}^3$  (эффективная доза  $60\text{--}312 \text{ мкЗв}$ ) и естественных радионуклидов с активностью до  $1100 \text{ Бк/кг}$  [59], а также высокие концентраций пыли [48], в других – активность радона превышает  $1000 \text{ Бк/м}^3$ , в связи с чем, применяются новые эффективные методы вентиляции [35]. M. Unalacak с соавт. [57] установили высокий процент курильщиков (66%) среди подземных работников угольных шахт Турции и отметили, что курение в сочетании с пылью способствует увеличению распространённости легочного интерстициального фиброза, хронических obstructивных и других легочных заболеваний, а также предложили во время медицинского наблюдения разрабатывать систему, в которой такие лица могут быть отнесены к комплексным программам прекращения курения.

S. Schmid и J. Wiegand [53] в своей работе показали, что наличие вибрации (железнодорожный транспорт) и тип грунта способствуют значительному выделению радона на поверхность земли. Возникает так называемый «эффект насоса», когда механическая вибрация почвы и минеральных частиц приводит к восходящему движению газа в почве. Во время вибрации верхние слои почвы теряют радон в атмосферу и, как следствие, увеличивается транспорт газа с более глубоких слоев.

Радон ( $^{222}\text{Rn}$ ) с периодом полураспада около 3,8 суток образуется в процессе распада трёх семейств естественных радионуклидов (уран-238, уран-235, торий-232), который способен перемещаться на значительные расстояния от места своего образования, существует в газообразной форме, растворяется в воде, жирах. Радон продуцирует семейство других излучателей – нестабильные изотопы свинца RaB ( $^{214}\text{Pb}$ ), висмута RaC ( $^{214}\text{Bi}$ ), полония RaA ( $^{218}\text{Po}$ ), RaC'

(214Po) и др., которые характеризуются полным комплексом излучений: малопроникающими, но с очень плотной ионизацией  $\alpha$ -лучами, обладающими наибольшим токсическим действием;  $\beta$ -частицами и жестким  $\gamma$ -излучением [46,47]. Увеличение объёмной активности (ОА) радона в горных породах и приземной атмосфере приводит к перераспределению напряжённости электрического поля и к изменению его энергетического и информационного воздействия на организм человека. ОА радона более 200 Бк/м<sup>3</sup> приводит к генерации аэроионов концентрацией выше максимально допустимой, т.е. патогенное действие радона будет усугубляться воздействием аэроионов [2].

Ингаляция радона и его ДПР обуславливает наибольшую дозу для шахтёров как урановых, так и неурановых подземных рудников, причём 70% осаждения радона приходится на лёгкие, в связи с чем остро встаёт вопрос о детальной оценке радиационной обстановки, радиационном контроле и внедрении защитных мероприятий на предприятиях [21,59]. Контроль за содержанием радона в воздухе в нашей стране проводится по величине, эквивалентной равновесной объёмной активности (ЭРОА) радона. Большинство существующих средств измерений предназначены для измерения ОА радона. Переход от ОА к ЭРОА радона осуществляется путём простого умножения на коэффициент равновесия (F).

По данным экспертов Международного агентства по изучению рака был сделан вывод, что значимые доказательства канцерогенности радона и его ДПР имеются не только для экспериментальных животных, но и для человека при воздействии радона на рабочем месте [37]. Причём основная часть радона поглощается и выделяется из организма через органы дыхания, продукты распада оседают в легочной ткани, присоединяясь к частицам пыли, дыму. В конечном счете, концентрация этих радиоактивных элементов может вызвать рак легкого в результате повреждения ткани лёгкого [31,32].

В.М. Шубиком с соавт. обобщены и проанализированы результаты исследований по действию высоких концентраций радона на шахтёров рудника по добыче вольфрамовых руд и населения поселка, расположенного вокруг этого рудника [27]. Выявлена повышенная заболеваемость раком легких и болезнями респираторного тракта. Клинические обследования выявили патологические изменения, которые авторы связывают с радиационным воздействием. При этом результаты иммунологических исследований показали угнетение местного иммунитета респираторного тракта, аутоиммунные процессы к легочным антигенам при патологии органов дыхания.

«Радоновый» рак лёгкого возникает вследствие поражения альфа-частицами ядер базальных клеток бронхиального дерева. Одиночная альфа-частица, пересекающая ядро, имеет высокую вероятность вызвать мутацию, что и определяет потребность в лучевой защите от низких доз ионизирующего излучения. При облучении радоном в малых дозах развивается так называемый «эффект свидетеля»: облучённая клетка испускает сигналы, возникающие в результате её повреждения, к близлежащим необлучённым клеткам, что значительно усиливает канцерогенный эффект малых доз облучения. Возникновение рака лёгких связывают с повреждением ДНК хромосом и возникновением мутаций [33,40].

A. Robertson с соавт. [52], V. Chauhan с соавт. [36] так же указывают на возможности возникновения от радона таких цитогенетических эффектов как мутации, хромосомные аберрации, генерации активных форм кислорода, изменение клеточного цикла, регулирования цитокинов и обмена белков, ведущих к канцерогенезу, сложность оценки риска, особенно при воздействии низких доз. О малых дозах воздействия радона и высоком риске развития рака лёгких у шахтёров урановых рудников отмечено также L. Tomasek с соавт. [56].

На современном этапе установлено, что влияние радона на организм человека многообразно. Он хорошо растворяется в крови и лимфе, концентрируясь в жизненно важных органах, и поэтому содержание его в единице объема человеческого тела достигает примерно 50% от содержания в окружающем воздухе. Попадая в организм, радон ионизирует молекулы тканей, что может вызывать рак или инду-

цировать генетические дефекты. Формирование изменений в организме при действии радона обусловлено неспецифической ответной реакцией на воздействие радиации, вызванной накоплением свободных радикалов. Из всех превращений наибольшее значение имеет ионизация молекул воды в процессе ее радиолитического распада. В результате этого процесса образуются свободные радикалы (ОН•, Н•), которые вступают во взаимодействие с возбужденной молекулой воды, кислородом тканей и дополнительно образуют перекись водорода, радикал гидропероксида, атомарный кислород (Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HO<sub>2</sub>•, O). Далее осуществляется перехват энергии свободных радикалов наиболее активными восстановителями. Продукты радиолитического распада воды обладают очень высокой биохимической активностью и способны вызвать реакцию окисления по любым связям, в том числе и устойчивым при обычных окислительно-восстановительных превращениях. Следующие друг за другом химические и биохимические реакции могут быстро нарастать, приобретая характер цепных разветвленных реакций. Действие ионизирующего излучения, обусловленное продуктами радиолитического распада воды, влияет на дальнейшее формирование широкого спектра заболеваний, возникающих в разные временные интервалы после контакта с радиоактивными элементами, что требует проведения профилактических мероприятий по предотвращению проявлений оксидативного стресса [5,30,35].

В то же время, доля фактически установленных случаев профессионального рака составляет менее 0,3% от предполагаемого количества. В целом доля злокачественных новообразований, развивающихся под действием профессиональных факторов, колеблется от 4 до 28% случаев. Указанный факт отечественные исследователи связывают с недостаточным учётом этиологической значимости профессиональных факторов [14]. В соответствии с современным законодательством, регулирующим вопросы профпатологической экспертизы, развитие любого онкологического заболевания у работника, имевшего контакт с канцерогенными веществами, УФ и ионизирующим излучением может потребовать расследования. Однако чёткие критерии определения длительности и уровней воздействия производственных канцерогенов, которые достаточно обоснованно аргументируют то или иное экспертное заключение в отношении связи злокачественного новообразования с условиями труда отсутствуют [18].

Таким образом, данные обзора литературы свидетельствуют о том, что на рабочих местах лиц, чья трудовая деятельность проходит в подземных условиях, имеется целый ряд факторов производственной среды и производственного процесса, способных привести к отрицательным последствиям для здоровья. Характер и степень воздействия на работающих лиц факторов производственной среды могут существенно отличаться и зависеть от особенностей производства. Реформы в здравоохранении привели к упразднению службы цеховой медицины, что свело на «нет» диспансеризацию профессиональных больных и лиц с общими заболеваниями, а также их трудовую, медицинскую и социальную реабилитацию, являющуюся резервом сохранения трудоспособности заболевших. С одной стороны, имеются классические моноэтиологические профессиональные заболевания, с другой стороны, имеются разнообразные полиэтиологические расстройства, не обладающие сильными и четкими связями с профессиональной занятостью, которые могут быть связаны с профессиональной деятельностью только при определенных условиях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 06.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антошина Л.И. Клинико-лабораторные показате-

ли у рабочих с вибрационной болезнью // Материалы III



- Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение») / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С.50-51.
2. Бондаренко В.М., Гусаров И.И., Демин Н.В. и др. Влияние объёмной активности радона на концентрацию аэроионов и напряжённость электрического поля // Гигиена и санитария. – 2003. – №4. – С.15-17.
3. Борейко А.Н., Куренкова Г.В., Лемешевская Е.П. Значение геомагнитного поля в комплексной гигиенической оценке условий труда в Северомуйском тоннеле // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: материалы научн.-практ. конф. с междунар. участием / Под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – С.326-328.
4. Булавина М.В., Пустовая Н.Г., Косоротова Н.С., Реиштенко И.Н. Профессиональная заболеваемость пояснично-крестцовой радикулопатией шахтёров Ростовской области // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №1. – С.12-15.
5. Буддаков Л.А. Радиоактивные вещества и человек. – М.: Энергоатомиздат, 1990. – 160 с.
6. Дубровская Т.А., Лебедев С.В. Актуальные задачи гигиенического обеспечения проектирования и строительства метрополитенов // Гигиена и санитария. – 2000. – №2. – С.17-19.
7. Желова А.В. Показатели адаптационных реакций в оценке профессионального риска у горнорабочих // Материалы III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение») / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С.110-112.
8. Кудрин В.А., Прохоров А.А. Заболеваемость с временной нетрудоспособностью строителей железнодорожных тоннелей // Гигиена и санитария. – 2003. – №2. – С.27-29.
9. Кулжыбаев Г.А., Исмаилова А.А. Оценка психологического статуса горнорабочих, подвергающихся воздействию шумовой нагрузки // Гигиена и санитария. – 2003. – №2. – С.29-32.
10. Куренкова Г.В. Гигиена труда в железнодорожных тоннелях Восточной Сибири: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – Иркутск, 2013. – 48 с.
11. Куренкова Г.В. К вопросу об условиях труда в тоннелях Байкало-Амурской магистрали Восточно-Сибирской железной дороги // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – №4. – С.40-42.
12. Лизарев А.В. Динамика изменений гормональных показателей у работающих, подвергающихся воздействию шума // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №1. – С.35-37.
13. Малащенко А.В., Светавская М.А. Состояние иммунного статуса у горнорабочих урановых рудников с патологией органов дыхания // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – №11. – С.40-43.
14. Профилактика профессионального рака / Под ред. В.Б. Смулевича. – М.: Профиздат, 2004. – 224 с.
15. Рукавишников В.С., Шаяхметов С.Ф., Панков В.А., Колычева И.В. Здоровье работающих в горнодобывающей промышленности Сибири и Крайнего Севера // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – №6. – С.6-10.
16. Рушкевич О.П., Боранова Н.А., Денисова Е.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у работников промышленных предприятий // Материалы III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение») / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С.120-121.
17. Сааркопель Л.М., Федина Н.В., Медведев Е.В. Предикторы нарушения здоровья в условиях воздействия неблагоприятных факторов рабочей среды // Материалы III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение») / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С.121-123.
18. Серебряков П.В. Вопросы применения методики оценки канцерогенного риска // Актуальные проблемы и инновационные технологии в гигиене: материалы Всерос. науч.-практ. интернет-конф. (1-5 октября 2012 г.) / Под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2012. – С.74-77.
19. Синева Е.Л. Проблемы профессиональной тугоухости у рабочих ведущих отраслей промышленности // Материалы III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение») / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С.127-129.
20. Сухова А.В., Новикова А.В., Кирьяков В.А. Современные подходы к профилактике андрогенодефицита у рабочих виброопасных профессий // Актуальные проблемы и инновационные технологии в гигиене: материалы Всерос. науч.-практ. интернет-конф. (1-5 октября 2012 г.) / Под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2012. – С.170-174.
21. Терентьев М.В., Крисюк Э.М. Оценка радиационной обстановки на неурановых предприятиях по подземной разведке и добыче полезных ископаемых // Гигиена и санитария. – 1991. – № 6. – С.53-55.
22. Усланова Т.С., Теплоухова Н.В., Одегов А.А. Шум как неблагоприятный фактор производственной среды // Актуальные проблемы и инновационные технологии в гигиене: материалы Всерос. науч.-практ. интернет-конф. (1-5 октября 2012 г.) / Под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2012. – С.119-122.
23. Федина И.Н. Профессиональная и общая заболеваемость рабочих горнодобывающих предприятий // Материалы III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение») / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С.127-129.
24. Цветкова М.А., Соловьёва В.Р. Заболевания опорно-двигательного аппарата у горнорабочих при комплексном воздействии производственных факторов // Материалы III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение») / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С.187-189.
25. Шароутто В.М., Щетинин А.Н., Фомичева М.Л. Физиолого-гигиенические основы первичной профилактики у сотрудников подземного железнодорожного транспорта Западной Сибири // Гигиена и санитария. – 2003. – №4. – С.27-29.
26. Шевцова В.М. Комплекс информативных показателей состояния адапционно-компенсаторных механизмов для индивидуального прогнозирования профессиональной тугоухости при воздействии шума в сочетании с вибрацией и пылью // Гигиена и санитария. – 2001. – №4. – С.27-30.
27. Шубик В.М., Иванов Е.В., Кашин В.Н., Колобянин В.А. Опыт изучения здоровья при воздействии радона // Радиационная гигиена. – 2009. – Т. 2. №4. – С.27-34.
28. Шушкова Т.С., Махотин И.Г., Шагдарова А.Н. Профилактика нарушения здоровья работающих в условиях неблагоприятного микроклимата // Материалы III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение») / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С.189-190.
29. Anjos R.M., Umisedo N., da Silva A.A., et al. Occupational exposure to radon and natural gamma radiation in the La Carolina, a former gold mine in San Luis Province, Argentina // J Environ Radioact. – 2010. – Vol. 101. №2. – P.153-158.
30. Beauchamp C., Fridovich J. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acryl amid gels // Anal Biochem. – 1971. – Vol. 44. – P.276-278.
31. Breier R., Böhm R., Koráni M. Simulation of radiation damage to lung cells after exposure to radon decay products // Neuro Endocrinol Lett. – 2006. – №2. – P.86-90.
32. Brooks A.L., Bao S., Harwood P.W., et al. Induction of micronuclei in respiratory tract following radon inhalation // Int J Radiat Biol. – 1997. – №72(5). – P.95.
33. Chauhan V., Howland M., Mendenhall A., et al. Effects of alpha particle radiation on gene expression in human pulmonary epithelial cells // Int J Hyg Environ Health. – 2012. – Vol. 215. №5. – P.522-535.
34. Environmental Pathology / Ed. by Mottet N.K. – N-York Oxford Un.Press – 1985. – 468 p.
35. Fisne A., Okten G., Celebi N. Radon concentration measurements in bituminous coal mines // Radiat Prot Dosimetry. – 2005. – Vol. 113. №2. – P.173-177.
36. Howland M., Kutzner B., McNamee J.P., et al. Biological effects of alpha particle radiation exposure on human monocytic cells // Int J Hyg Environ Health. – 2012. – Vol. 215. №3. – P.339-344.
37. IARC Monographs on the evaluations of the carcinogenic risk to humans. Man-made mineral fibers and radon // IARC, Lyon. – 1988. – Vol. 43. – 300 p.



38. Kovalchik P.G., Matetic R.J., Smith A.K., Bealko S.B. Application of Prevention through Design for hearing loss in the mining industry // *J Safety Res.* – 2008. – Vol. 39. №2. – P.251-254.
39. Laney A.S., Petsonk E.L., Hale J.M., et al. Potential determinants of coal workers' pneumoconiosis, advanced pneumoconiosis, and progressive massive fibrosis among underground coal miners in the United States, 2005-2009 // *Am J Public Health.* – 2012. – №2. – P.279-283.
40. Leonard B.E., Thompson R.E., Beecher G.C. Human lung cancer risks from radon – part I – Influence from bystander effects – a microdose analysis // *Dose Response.* – 2011. – Vol. 9. №2. – P.243-292.
41. Li X., Song B., Zheng B., Wang Y., Wang X. The distribution of radon in tunnels with different geological characteristics in China // *J Environ Radioact.* – 2010. – Vol. 101. №5. – P.345-348.
42. Liu F.D., Pan Z.Q., et al. The estimation of the number of underground coal miners and the annual dose to coal miners in China // *Health Phys.* – 2007. – Vol. 93. №2. – P.127-132.
43. Loxham M., Cooper M.J., Gerlofs-Nijland M.E., et al. Physicochemical characterization of airborne particulate matter at a mainline underground railway station // *Environ Sci Technol.* – 2013. – Vol. 47. №8. – P.3614-3622.
44. Magrini A., Grana M., Gianello G., et al. Analysis of the natural radioactivity due to the radon gas in the underground of Rome // *G Ital Med Lav Ergon.* – 2007. – Vol. 29. №3. – P.789-792.
45. Mahmood A., Tufail M. Measurement of radon concentration for assessment of the radiological hazard in the Chakwal coalmines of the Salt Range, Pakistan // *J Radiol Prot.* – 2011. – Vol. 31. №3. – P.353-367.
46. Markovic V. M., Krstic D., Nikezic D. Gamma and beta doses in human organs due to radon progeny in human lung // *Radiat Prot Dosimetry.* – 2009. – Vol. 135. №3. – P.197-202.
47. Narayanan P.K., Goodwin E.H., Lehnert B.E. Alpha particles initiate biological production of superoxide anions and hydrogen peroxide in human cells // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 57. №18. – P.3963-3971.
48. Onder M., Onder S., Akdag T., Ozgun F. Investigation of dust levels in different areas of underground coal mines // *Int J Occup Saf Ergon.* – 2009. – Vol. 15. №1. – P.125-130.
49. Pavone V.L., Lisi C., Cinti D., et al. Determinants of

occupational injuries in the construction of the "high speed train" Bologna-Florence // *Epidemiol Prev.* – 2007. – Vol. 31. №2-3. – P.109-116.

50. Pneumoconiosis and advanced occupational lung disease among surface coal miners – 16 states, 2010-2011 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2012. – Vol. 61. №23. – P.431-434.

51. Purnell C.J., Frommer G., Chan K., Auch A.A. Development and management of a radon assessment strategy suitable for underground railway tunnelling projects // *Radiat Prot Dosimetry.* – 2004. – Vol. 108. №4. – P.353-364.

52. Robertson A., Allen J., Laney R., Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review // *International journal of molecular sciences.* – 2013. – Vol. 14. №7. – P.14024-14063.

53. Schmid S., Wiegand J. The influence of traffic vibrations on the radon potential // *Health Phys.* – 1998. – Vol. 74. №2. – P.231-236.

54. Seaton A., Cherrie J., Dennekamp M., et al. The London Underground: dust and hazards to health // *Occup Environ Med.* – 2005. – Vol. 62. №6. – P.355-362.

55. Song Z.F., Qian H.Y., Wang S.S., et al. Analysis on the incidence of coal workers' pneumoconiosis from 2003 to 2008 in a coal mining group // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* – 2011. – Vol. 29. №1. – P.56-58.

56. Tomasek L. Lung cancer in a Czech cohort exposed to radon in dwellings – 50 years of follow-up // *Neoplasma.* – 2012. – Vol. 59. №5. – P.65.

57. Unalacac M., Altin R., Kart L., et al. Smoking prevalence, behaviour and nicotine addiction among coal workers in Zonguldak, Turkey // *J Occup Health.* – 2004. – Vol. 46. №4. – P.289-295.

58. Vidic A., Ilic Z., Deljkic D., Adrovic F. Exposure of workers in Tusnica coal mine // *Radiat Prot Dosimetry.* – 2011. – Vol. 144. №1-4. – P.672-674.

59. Wakeford R. Radiation in the workplace—a review of studies of the risks of occupational exposure to ionising radiation // *J Radiol Prot.* – 2009. – Vol. 29. №2A. – P.61-79.

60. Zdrenghea D., Poantă L., Gaita D. Cardiovascular risk factors and risk behaviors in railway workers. Professional stress and cardiovascular risk // *Rom J Intern Med.* – 2005. – Vol. 43. №1-2. – P.49-59.

## REFERENCES

1. Antoshina L.I. Clinical and laboratory findings in workers with hand-arm vibration syndrome // *Materialy III Vserossiyskogo foruma «Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii» (razdel «Zdorov'e natsii i zdravookhraneniye»)* / Ed. G.G. Onishchenko, A.I. Potapov. – Moscow, 2007. – P.50-51. (in Russian)
2. Bondarenko V.M., Gusarov I.I., Demin N.V., et al. The influence of volumetric activity of radon on the concentration of the ions and the electric field // *Gigiena i sanitariya.* – 2003. – №4. – P.15-17. (in Russian)
3. Boreyko A.N., Kurenkova G.V., Lemeshevskaya E.P. The value of the geomagnetic field in complex hygienic assessment of working conditions in Severomuisk tunnel // *Gigienicheskie i mediko-profilakticheskie tekhnologii upravleniya riskami zdorov'yu naseleniya v promyshlennno razvitykh regionakh: materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnim uchastiem* / Ed. G.G. Onishchenko, N.V. Zaytseva. – Perm: Knizhnyy format, 2010. – P.326-328. (in Russian)
4. Bulavina M.V., Pustovaya N.G., Kosorotova N.S., Reshетенko I.N. Occupational morbidity of lumbosacral radiculopathy miners of the Rostov region // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* – 2003. – №1. – P.12-15. (in Russian)
5. Buldakov L.A. Radioactive substances and people. – Moscow: Energoatomizdat, 1990. – 160 p. (in Russian)
6. Dubrovskaya T.A., Lebedev S.V. Relevant objectives ensure the hygienic design and construction of subways // *Gigiena i sanitariya.* – 2000. – №2. – P.17-19. (in Russian)
7. Zheglova A.V. Indicators of adaptive reactions in the evaluation of professional risk in miners // *Materialy III Vserossiyskogo foruma «Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii» (razdel «Zdorov'e natsii i zdravookhraneniye»)* / Ed. G.G. Onishchenko, A.I. Potapov. – Moscow, 2007. – P.110-112. (in Russian)
8. Kudrin V.A., Prokhorov A.A. Morbidity with temporary incapacity of the builders of a railway tunnel // *Gigiena i sanitariya.*

– 2003. – №2. – P.27-29. (in Russian)

9. Kulykbaev G.A., Ismailova A.A. Assessment of psychological status of miners exposed to noise load // *Gigiena i sanitariya.* – 2003. – №2. – P.29-32. (in Russian)

10. Kurenkova G.V. Occupational health in railway tunnels in Eastern Siberia: Thesis DSc (Medicine). – Irkutsk. – 2013. – 48 p. (in Russian)

11. Kurenkova G.V. To the question about the working conditions in the tunnels of the Baikal-Amur mainline, East Siberian railway // *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN.* – 2010. – №4. – P.40-42. (in Russian)

12. Lizarev A.V. Dynamics of changes in hormonal indicators in workers, exposed to noise // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* – 2008. – № 1. – P.35-37. (in Russian)

13. Malashenko A.V., Svetavskaya M.A. The state of the immune status in miners of uranium mines with pathology of respiratory organs // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* – 2005. – №11. – P.40-43. (in Russian)

14. Prevention of occupational cancer / Ed. V.B. Smulevich. – Moscow: Profizdat, 2004. – 224 p. (in Russian)

15. Rukavishnikov V.S., Shayakhmetov S.F., Pankov V.A., Kolycheva I.V. Workers health in the mining industry of Siberia and the far North // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* – 2004. – №6. – P.6-10. (in Russian)

16. Rushkevich O.P., Boranova N.A., Denisova E.A. Prevention of cardio-vascular diseases in workers of industrial enterprises // *Materialy III Vserossiyskogo foruma «Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii» (razdel «Zdorov'e natsii i zdravookhraneniye»)* / Ed. G. G. Onishchenko, A.I. Potapov. – Moscow, 2007. – P.120-121. (in Russian)

17. Saarkoppel' L.M., Fedina N.V., Medvedev E.V. Predictors of health problems in the conditions of influence of adverse factors of the working environment // *Materialy III Vserossiyskogo foruma «Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii» (razdel*

- «Zdorov'e natsii i zdravookhranenie») / Ed. G.G. Onishchenko, A. I. Potapov. – Moscow, 2007. – P.121-123. (in Russian)
18. *Serebryakov P.V.* The application of the methodology for assessing carcinogenic risk // Aktual'nye problemy i innovatsionnye tekhnologii v gigiene: materialy Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy internet-konferentsii (1-5 oktyabrya 2012 g.) / Ed. G.G. Onishchenko, N.V. Zaytseva. – Perm': Knizhnyy format, 2012. – P.74-77. (in Russian)
19. *Sineva E.L.* The problem of occupational hearing loss in workers of key industries // Materialy III Vserossiyskogo foruma «Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii» (razdel «Zdorov'e natsii i zdravookhranenie») / Ed. G.G. Onishchenko, A.I. Potapov. – Moscow, 2007. – P.127-129. (in Russian)
20. *Sukhova A.V., Novikova A.V., Kir'yakov V.A.* Modern approaches to the prevention of androgenic deficit in workers of vibration threatening professions // Aktual'nye problemy i innovatsionnye tekhnologii v gigiene: materialy Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy internet-konferentsii (1-5 oktyabrya 2012 g.) / Ed. G.G. Onishchenko, N.V. Zaytseva. – Perm': Knizhnyy format, 2012. – P.170-174. (in Russian)
21. *Terentev M.V., Krisyuk E.M.* Assessment of the radiation situation at the enterprises for non-uranium underground exploration and extraction of minerals // Gigiena i sanitariya. – 1991. – №6. – P.53-55. (in Russian)
22. *Uslanova T.S., Teploukhova N.V., Odegov A.A.* Noise as an adverse factor in the production environment // Aktual'nye problemy i innovatsionnye tekhnologii v gigiene: materialy Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy internet-konferentsii (1-5 oktyabrya 2012 g.) / Ed. G.G. Onishchenko, N.V. Zaytseva. – Perm': Knizhnyy format, 2012. – P.119-122. (in Russian)
23. *Fedina I.N.* General and professional morbidity of workers of mining enterprises // Materialy III Vserossiyskogo foruma «Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii» (razdel «Zdorov'e natsii i zdravookhranenie») / Ed. G.G. Onishchenko, A.I. Potapov. – Moscow, 2007. – P.127-129. (in Russian)
24. *Tsvetkova M.A., Solov'yeva V.R.* Diseases of the musculoskeletal system among miners in integrated effect of production factors // Materialy III Vserossiyskogo foruma «Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii» (razdel «Zdorov'e natsii i zdravookhranenie») / Ed. G.G. Onishchenko, A.I. Potapov. – Moscow, 2007. – P.187-189. (in Russian)
25. *Sharoputo V.M., Shchetinin A.N., Fomicheva M.L.* Physiological-hygienic bases of primary prevention in employees of underground railway transport of West Siberia // Gigiena i sanitariya. – 2003. – №4. – P.27-29. (in Russian)
26. *Shevtsova V.M.* The complex of informative indices of adaptive-compensatory mechanisms for individual prognosis of occupational hearing loss when exposed to noise in conjunction with vibration and dust // Gigiena i sanitariya. – 2001. – №4. – P.27-30. (in Russian)
27. *Shubik V.M., Ivanov E.V., Kashin V.N., Kolobyani V.A.* The experience of studying the health effects of radon // Radiatsionnaya gigiena. – 2009. – Vol. 2. №4. – P.27-34. (in Russian)
28. *Shushkova T.S., Makhotin I.G., Shagdarova A.N.* Prevention of impairments operating under conditions of unfavourable microclimate // Materialy III Vserossiyskogo foruma «Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii» (razdel «Zdorov'e natsii i zdravookhranenie») / Ed. G.G. Onishchenko, A.I. Potapova. – Moscow, 2007. – P.189-190. (in Russian)
29. *Anjos R.M., Umisedo N., da Silva A.A., et al.* Occupational exposure to radon and natural gamma radiation in the La Carolina, a former gold mine in San Luis Province, Argentina // J Environ Radioact. – 2010. – Vol. 101. №2. – P.153-158.
30. *Beauchamp C., Fridovich J.* Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acryl amid gels // Anal Biochem. – 1971. – Vol. 44. – P.276-278.
31. *Breier R., Böhm R., Kopáni M.* Simulation of radiation damage to lung cells after exposure to radon decay products // Neuro Endocrinol Lett. – 2006. – №2. – P.86-90.
32. *Brooks A.L., Bao S., Harwood P.W., et al.* Induction of micronuclei in respiratory tract following radon inhalation // Int J Radiat Biol. – 1997. – №72(5). – P.95.
33. *Chauhan V., Howland M., Mendenhall A., et al.* Effects of alpha particle radiation on gene expression in human pulmonary epithelial cells // Int J Hyg Environ Health. – 2012. – Vol. 215. №5. – P.522-535.
34. *Environmental Pathology* / Ed. by Mottet N.K. – N-York Oxford Un.Press – 1985. – 468 p.
35. *Fisne A., Okten G., Celebi N.* Radon concentration measurements in bituminous coal mines // Radiat Prot Dosimetry. – 2005. – Vol. 113. №2. – P.173-177.
36. *Howland M., Kutzner B., McNamee J.P., et al.* Biological effects of alpha particle radiation exposure on human monocytic cells // Int J Hyg Environ Health. – 2012. – Vol. 215. №3. – P.339-344.
37. *IARC Monographs on the evaluations of the carcinogenic risk to humans. Man-male mineral fibers and radon* // IARC, Lyon. – 1988. – Vol. 43. – 300 p.
38. *Kovalchik P.G., Matetic R.J., Smith A.K., Bealko S.B.* Application of Prevention through Design for hearing loss in the mining industry // J Safety Res. – 2008. – Vol. 39. №2. – P.251-254.
39. *Laney A.S., Petsonk E.L., Hale J.M., et al.* Potential determinants of coal workers' pneumoconiosis, advanced pneumoconiosis, and progressive massive fibrosis among underground coal miners in the United States, 2005-2009 // Am J Public Health. – 2012. – №2. – P.279-283.
40. *Leonard B.E., Thompson R.E., Beecher G.C.* Human lung cancer risks from radon – part I – Influence from bystander effects – a microdose analysis // Dose Response. – 2011. – Vol. 9. №2. – P.243-292.
41. *Li X., Song B., Zheng B., Wang Y., Wang X.* The distribution of radon in tunnels with different geological characteristics in China // J Environ Radioact. – 2010. – Vol. 101. №5. – P.345-348.
42. *Liu F.D., Pan Z.Q., et al.* The estimation of the number of underground coal miners and the annual dose to coal miners in China // Health Phys. – 2007. – Vol. 93. №2. – P.127-132.
43. *Loxham M., Cooper M.J., Gerlofs-Nijland M.E., et al.* Physicochemical characterization of airborne particulate matter at a mainline underground railway station // Environ Sci Technol. – 2013. – Vol. 47. №8. – P.3614-3622.
44. *Magrini A., Grana M., Gianello G., et al.* Analysis of the natural radioactivity due to the radon gas in the underground of Rome // G Ital Med Lav Ergon. – 2007. – Vol. 29. №3. – P.789-792.
45. *Mahmood A., Tufail M.* Measurement of radon concentration for assessment of the radiological hazard in the Chakwal coalmines of the Salt Range, Pakistan // J Radiol Prot. – 2011. – Vol. 31. №3. – P.353-367.
46. *Markovic V. M., Krstic D., Nikezic D.* Gamma and beta doses in human organs due to radon progeny in human lung // Radiat Prot Dosimetry. – 2009. – Vol. 135. №3. – P.197-202.
47. *Narayanan P.K., Goodwin E.H., Lehmert B.E.* Alpha particles initiate biological production of superoxide anions and hydrogen peroxide in human cells // Cancer Res. – 1997. – Vol. 57. №18. – P.3963-3971.
48. *Onder M., Onder S., Akdag T., Ozgun F.* Investigation of dust levels in different areas of underground coal mines // Int J Occup Saf Ergon. – 2009. – Vol. 15. №1. – P.125-130.
49. *Pavone V.L., Lisi C., Cinti D., et al.* Determinants of occupational injuries in the construction of the "high speed train" Bologna-Florence // Epidemiol Prev. – 2007. – Vol. 31. №2-3. – P.109-116.
50. *Pneumoconiosis and advanced occupational lung disease among surface coal miners – 16 states, 2010-2011* / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2012. – Vol. 61. №23. – P.431-434.
51. *Purnell C.J., Frommer G., Chan K., Auch A.A.* Development and management of a radon assessment strategy suitable for underground railway tunnelling projects // Radiat Prot Dosimetry. – 2004. – Vol. 108. №4. – P.353-364.
52. *Robertson A., Allen J., Laney R., Curnow A.* The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review // International journal of molecular sciences. – 2013. – Vol. 14. №7. – P.14024-14063.
53. *Schmid S., Wiegand J.* The influence of traffic vibrations on the radon potential // Health Phys. – 1998. – Vol. 74. №2. – P.231-236.
54. *Seaton A., Cherrie J., Dennekamp M., et al.* The London Underground: dust and hazards to health // Occup Environ Med. – 2005. – Vol. 62. №6. – P.355-362.
55. *Song Z.F., Qian H.Y., Wang S.S., et al.* Analysis on the incidence of coal workers' pneumoconiosis from 2003 to 2008 in a coal mining group // Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. – 2011. – Vol. 29. №1. – P.56-58.
56. *Tomasek L.* Lung cancer in a Czech cohort exposed to radon in dwellings – 50 years of follow-up // Neoplasma. – 2012. – Vol. 59. №5. – P.65.
57. *Unalacak M., Altin R., Kart L., et al.* Smoking prevalence, behaviour and nicotine addiction among coal workers in

Zonguldak, Turkey // J Occup Health. – 2004. – Vol. 46. №4. – P.289-295.

58. Vidic A., Ilic Z., Deljick D., Adrovic F. Exposure of workers in Tuznica coal mine // Radiat Prot Dosimetry. – 2011. – Vol. 144. №1-4. – P.672-674.

59. Wakeford R. Radiation in the workplace-a review of

studies of the risks of occupational exposure to ionising radiation // J Radiol Prot. – 2009. – Vol. 29. №2A. – P.61-79.

60. Zdrenghea D., Poantă L., Gaita D. Cardiovascular risk factors and risk behaviors in railway workers. Professional stress and cardiovascular risk // Rom J Intern Med. – 2005. – Vol. 43. №1-2. – P.49-59.

#### Информация об авторах:

Куренкова Галина Владимировна – профессор кафедры гигиены труда и гигиены питания, д.м.н., доцент; Лемешевская Елизавета Петровна – заведующий кафедрой гигиены труда и гигиены питания, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра гигиены труда и гигиены питания, тел. (3952) 241294, e-mail: gigrud@rambler.ru

#### Information About the Authors:

Kurenkova Galina V. – MD, PhD, DSc, professor, the Department of occupational health and of nutrition hygiene; Lemeshevskaja Elizaveta P. – MD, PhD, DSc, professor, Head of Department of occupational health and of nutrition hygiene, ph. (3952) 241294, e-mail: gigrud@rambler.ru; 1, Krasnogo Vosstaniya St., State Medical University, Irkutsk, 664003, Russia.

© ТАРМАЕВА И.Ю., ЕФИМОВА Н.В., ХАНХАРЕЕВ С.С., БОГДАНОВА О.Г. – 2015

УДК: 613.95/96:371.7

### ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ ОБУЧАЮЩИХСЯ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ФАКТОРАМИ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Инна Юрьевна Тармаева<sup>1</sup>, Наталья Васильевна Ефимова<sup>2</sup>,  
Сергей Степанович Ханхареев<sup>3</sup>, Ольга Георгиевна Богданова<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская; <sup>2</sup>Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Ангарск, директор – член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.С. Рукавишников; <sup>3</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Бурятия, руководитель – к.м.н. С.С. Ханхареев)

**Резюме.** Оценка факторов риска среды обитания показала, что ухудшению здоровья обучающихся способствуют: высокий уровень учебной нагрузки; нерациональное питание; загрязнение атмосферного воздуха; напряженность электромагнитных полей (ранговый ряд по значимости от наибольшего к меньшему). Наиболее высокий уровень патологической пораженности у обучающихся выявлен в гимназиях и лицеях, что в 1,2 раза превышает аналогичный показатель в общеобразовательной школе. Среди патологий органов и систем у детей и подростков бурятской национальности преобладают болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, болезни глаза и его придаточного аппарата, костно-мышечной системы и соединительной ткани; у представителей русской национальности – болезни органов дыхания, уха и сосцевидного отростка, глаза и его придаточного аппарата.

**Ключевые слова:** оценка риска, среда обитания, обучающиеся, учебная нагрузка, этническая принадлежность.

### ASSESSMENT OF HEALTH RISKS OF PUPILS OF EDUCATIONAL INSTITUTIONS DUE TO HABITAT FACTORS

I.Y. Tarmaeva<sup>1</sup>, N.V. Efimova<sup>2</sup>, S.S. Hanhareev<sup>3</sup>, O.G. Bogdanjva<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Eastern Siberian Institute of Medical and Ecological Investigations, Angarsk, Russia;

<sup>3</sup>Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in Buryat Republic, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** The assessment of risk factors of habitat showed that the reason of deterioration of the health of the students may be high level of workload; poor nutrition; air pollution; the intensity of an electromagnetic field (rank range in importance from highest to lowest). The highest level of pathological impact was identified in students of classical schools and lyceums that 1,2 times exceeds the similar indicator in secondary school. Among the pathologies of organs and systems in children and adolescents of Buryat nationality endocrine diseases, nutritional disorders and metabolic disorders, diseases of the eye and adnexa, musculoskeletal system and connective tissue are prevailed; in the representatives of Russian nationality the diseases of the respiratory system, ear and mastoid process of the eye and adnexa are prevailed.

**Key words:** risk assessment; habitat; students; teaching load; ethnicity.

Важнейшим фактором охраны здоровья детей и подростков является обеспечение безопасных и оптимальных условий среды обитания, воспитания, обучения, основывающихся на гигиенических критериях риска [2,4,6].

Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что в предшествующие годы тенденции ухудшения здоровья обучающихся приняли устойчивый характер, наблюдалась неблагоприятная динамика основных показателей здоровья детей и подростков по мере их обучения в школе, увеличение школьно-обусловленных заболеваний [1,3,8,9,11,13,14].

Такая же тенденция имеет место и в г. Улан-Удэ, где за последние годы уровень общей заболеваемости детей увеличился в 1,5 раза, подростков – в 1,9 раз, в том числе по классам болезней органов кровообращения – в 2,4 раза, пищева-

рения – в 2,2 раз, костно-мышечной системы и соединительной ткани – в 5,6 раза. Приведенные данные свидетельствуют об уязвимости детей в процессе школьного обучения и необходимости углубленного изучения причин и факторов, обуславливающих риск нарушений здоровья.

Несмотря на большое количество исследований по проблемам школьной гигиены, недостаточно данных об изменении здоровья школьников в процессе обучения, не в полной мере изучено влияние факторов среды обитания на детский организм, остаются нерешенными вопросы организации питания, практически нет работ, рассматривающих указанные этнические аспекты проблемы. В этой связи, актуальной задачей профилактической медицины является разработка конкретных рекомендаций и проведение целенаправленных



мероприятий по укреплению здоровья школьников.

Цель исследования – изучить факторы риска здоровью у детей и подростков, обучающихся в образовательных учреждениях различного типа г. Улан-Удэ, с учетом этнических особенностей.

**Материалы и методы**

Объектами исследования явились дети и подростки, посещающие образовательные учреждения г. Улан-Удэ, факторы образовательной и внешней среды. Исследуемая группа состояла из 495 обучающихся (236 – мужского пола, 259 – женского), из них в возрасте 6-7 лет – 236 человек, 11-12 лет – 110, 16-17 лет – 149 человек. В зависимости от этнической принадлежности исследуемая группа детей и подростков распределена следующим образом: представители бурятской национальности – 300 человек, представители русской национальности – 195. Изучение влияния комплекса факторов среды обитания, в том числе образовательной среды, на здоровье детей и подростков проведено на примере обучающихся из 4 образовательных учреждений различного типа, расположенных в трех районах г. Улан-Удэ (МОУ «Средняя общеобразовательная школа (СОШ) №17», МБОУ «Российская гимназия № 59» и учреждения круглосуточного пребывания: ГБОУ «Лицей-интернат № 61 для одаренных детей», ГОУ «Республиканский Бурятский национальный лицей-интернат № 1»).

Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье обучающихся общеобразовательных учреждений различного типа г. Улан-Удэ проведена с использованием методологии оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [5,7,10,12]. С целью оценки риска для здоровья населения г. Улан-Удэ от воздействия химических веществ, загрязняющих окружающую среду, проанализированы результаты исследований по санитарно-химическим показателям 61177 проб атмосферного воздуха, 5716 проб питьевой воды централизованной системы водоснабжения, 355 проб почвы с территорий общеобразовательных учреждений и дворовых площадок г. Улан-Удэ; 6194 образцов продовольственного сырья и пищевых продуктов, обращаемых на потребительском рынке города. Для изучения заболеваемости использовались сведения амбулаторных медицинских карт лечебно-профилактических учреждений об обращаемости за медицинской помощью (медицинская карта ребенка, форма № 112/у) и результаты углубленных медицинских осмотров обучающихся школ (медицинская карта ребенка, форма № 026/у-2000). Рассчитывались интенсивные и экстенсивные показатели для каждой половозрастной и национальной групп обучающихся по нозологическим формам болезней в соответствии с МКБ-11.

**Результаты и обсуждение**

При проведении оценки риска установлено, что хроническое воздействие химических веществ, содержащихся в объектах внешней среды, превышает допустимый уровень неканцерогенного риска для здоровья населения г. Улан-Удэ в 12,93 раза. Индексы опасности (Н1) развития неканцеро-

генных эффектов при воздействии групп веществ с однопавленным действием превышают допустимый уровень по воздействию на органы зрения в 2,27 раза, на кроветворную систему – в 2,86 раза, на иммунную систему – в 5,99 раза, на органы дыхания – в 7,22 раза (табл. 1).

Ведущим фактором риска неканцерогенных эффектов является воздействие загрязненного атмосферного воздуха (94,3%). Воздействие химических веществ, содержащихся в продуктах питания (7,6%), питьевой воде (5,6%) и почве (0%), незначительно, т.к. коэффициенты опасности отдельных веществ (Н1) и индексы опасности их суммарного действия (Н1<sub>общий</sub>) не превышают 1. Приоритетными загрязняющими веществами в атмосферном воздухе являются бенз(а)пирен, взвешенные вещества и формальдегид, коэффициенты опасности которых превышают допустимый уровень в 3,5 и 2,3 раза соответственно.

Установлено, что территории расположения гимназии №59 и лицея-интерната №1 характеризуются высоким уровнем риска от загрязнения атмосферного воздуха. «Настораживающий» уровень риска от загрязнения атмосферного воздуха характерен для территорий расположения лицея-интерната № 61 и школы № 17.

В связи с высоким загрязнением воздуха установлена сильная корреляционная зависимость показателей патологической пораженности по следующим формам патологии: болезни нервной системы (r = 0,929; p < 0,05), болезни костно-мышечной системы (r = 0,730; p < 0,05), болезни кожи и под-кожной клетчатки (r = 0,717; p < 0,05), аллергия к лекарственным средствам, медикаментам и биологическим веществам (r = 0,890; p < 0,05). Показатели патологической пораженности обучающихся на территориях с высоким уровнем риска по сравнению с аналогичным показателем у обучающихся на территориях с «настораживающим», были выше по следующим формам патологии: поражения уха и сосцевидного отростка – в 6,7 раза (p < 0,01), пораженность аллергическими заболеваниями – в 1,8 раза (p < 0,01).

Таблица 2

Относительный риск нарушений здоровья детей и подростков (по данным анкетирования) в зависимости от факторов образовательной среды

Фактор	Группы	RR	CI min	CI max	
		1 класс	0,7	0,3	1,5
Комплекс факторов: организация питания, параметры микроклимата, воздушной среды, освещенности, шума, напряженности электромагнитных полей и режим образовательного процесса	Гимназия	5 класс	10,5	3,3	29,9
		11 класс	2,9	0,7	11,3
		1 класс	0,8	0,2	2,3
СОШ	5 класс	20,5	5,7	62,8	
	11 класс	2,9	0,8	10,1	

Воздействие комплекса факторов оценивали по группе санитарно-эпидемиологического благополучия (в качестве фона использовали лицей № 1), в качестве отклики рассматривали удельный вес часто болеющих детей (ЧБД). Выявлено, что комплекс факторов приводит к повышению доли ЧБД к 5-му году обучения (RR= 10,5 в гимназии № 59, RR= 20,5 – в СОШ № 17) (табл. 2). У старшеклассников интервальная оценка показателя относительного риска свидетельствует о недостаточной статистической значимости результата.

Выявлено, что у детей и подростков бурятской национальности выше риск патологии эндокринной системы (RR=2,9 [1,6; 5,4]), органов глаза и придаточного аппарата (RR= 1,6 [1,15; 2,4]), сколиоза, плоской стопы (RR= 1,4 [1,0; 2,0]). Учитывая данный факт, рассмотрены особенности риска здоровью в зависимости от возраста обследованных с учетом этнической принадлежности.

Гендерных различий по рискам выявлено не было, поэтому характеристика приведена без деления обследованных по полу. При анализе возрастного аспекта формирования патологии у обучающихся г. Улан-Удэ отмечено, что риск последовательно нарастает от 1-го к 5-му и 11-му классам по патологии органов глаза и придаточного аппарата (табл. 3). Динамика при оценке на всем массиве данных практических не отличается от таковой у представителей бурятской национальности (RR= 2,2 [1,6; 3,9] и RR= 3,7 [2,5; 5,4]; RR= 3,5 [1,9; 6,4] и RR= 4,1 [2,3; 7,0] соответственно).

Относительный риск эндокринологической патологии по группе детей и подростков бурятской национальности отличается от динамики представителей

Таблица 1

Индексы опасности неканцерогенного риска для населения г. Улан-Удэ в 2009-2013 гг.

Критический орган (система)	Атмосферный воздух	Питьевая вода	Почва	Пищевые продукты	ТН1
Н1 органы дыхания	7,22	-	-	-	7,22
Н1 кровь	1,89	0,13	1,5E-07	0,84	2,86
Н1 глаза	2,27	-	-	-	2,27
Н1 печень	0,44	0,06	2,0E-08	0,34	0,84
Н1 почки	0,45	0,09	1,5E-07	0,32	0,86
Н1 ЦНС	0,94	0,19	1,7E-07	0,05	1,18
Н1 ССС	0,91	0,27	2,5E-09	0,62	1,80
Н1 иммунитет	5,77	0,19	4,3E-10	0,027	5,99
Н1 ЖКТ	-	0,006	2,0E-08	0,1542	0,16
Н1 костная система	-	0,284	-	-	0,28

Примечание (здесь и далее): ТН1 – суммарный индекс опасности.

русской национальности в целом и, в том числе, в общей группе. Если в первом случае к 5-му классу RR возрастает до 6,7, то у 11-классников он лишь в 3,8 раза больше, чем у первокурсников. У детей и подростков бурятской национальности указанные величины нарастают последовательно: RR= 4,6 [1,3; 16,3] и RR= 9,8 [3,1; 31,3].

Относительный риск ортопедической патологии характерен лишь для детей и подростков бурятской национальности при сравнении частоты патологии 5-го и 1-го классов. У русских детей и подростков, проживающих в Улан-Удэ, в отличие от сверстников коренной национальности от сверстников коренной этнической группы, отмечен статистически значимый риск патологии ЛОР-органов у старшеклассников (RR= 4,8 [1,2; 19,1]).

Относительный риск частоты патологии (по данным медицинских обследований) у детей и подростков различной этнической принадлежности в зависимости от возраста

Специалист	Бурятской национальности			Русской национальности			Всего		
	RR	CI <sub>min</sub>	CI <sub>max</sub>	RR	CI <sub>min</sub>	CI <sub>max</sub>	RR	CI <sub>min</sub>	CI <sub>max</sub>
<b>5-й класс относительно 1-го</b>									
Педиатр	2	1,6	2,8	0,6	0,4	0,9	1,3	1,1	1,6
Невролог	*			*			*		
Офтальмолог	3,5	1,9	6,4	2,2	1,1	4,8	2,2	1,6	3,9
ЛОР	1,8	0,7	5,1	*			2,4	1	5,7
Ортопед	2,6	1,5	4,6	1,5	0,3	7	1,4	0,9	2,1
Эндокринолог	4,6	1,3	16,3	*			6,7	3,1	14,4
Аллерголог	1,5	0,7	3,6	0,7	0,2	3,1	1	0,6	2,2
<b>11-й класс относительно 1-го класса</b>									
Педиатр	1,7	1,3	2,3	1	0,8	1,3	1,3	1,1	1,6
Невролог	*			*			4,4	1,6	12,1
Офтальмолог	4,1	2,3	7	2,7	1,3	5,4	3,7	2,5	5,4
ЛОР	1,7	0,6	4,5	4,8	1,2	19,1	2,6	1,2	5,8
Ортопед	2,2	1,2	3,8	2,5	0,1	10,2	3,8	2,9	5,3
Эндокринолог	9,8	3,1	31,3	2,5	0,7	8,9	3,8	1,8	7,9
Аллерголог	0,3	0,1	1,2	0,6	0,1	2,1	0,4	0,1	1
<b>11-й класс относительно 5-го класса</b>									
Педиатр	0,8	0,7	1	1,6	1	2,1	0,9	0,8	1,1
Невролог	*			*			10,4	1,4	77,4
Офтальмолог	1,5	1,1	2,3	1,2	0,6	2,3	1,5	1,1	2
ЛОР	0,9	0,4	2,2	2,1	0,5	10,2	1,1	0,5	2,4
Ортопед	0,8	0,5	1,2	*			0,9	0,6	1,3
Эндокринолог	0,9	0,6	1,4	2,3	0,9	11,8	1	0,6	1,5
Аллерголог	0,2	0,06	0,7	1,1	0,2	7,8	0,3	0,1	1

Примечание: \* – риск не рассчитан, т.к. число случаев заболевания в группе меньше 4.

По данным проведенного медицинского осмотра, частота неврологической патологии очень мала, что не позволило оценить риск в возрастной динамике по отдельным этническим группам, а лишь в целом по популяции обучающихся г. Улан-Удэ, при этом рост частоты характерен в пубертатный и юношеский периоды 5-11-е классы (табл. 3).

Таким образом, проведенные исследования позволили обосновать медико-профилактические мероприятия, которые могут снизить риски здоровью обучающихся.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медико-социальные проблемы воспитания подростков. – М., 2014. – 388 с.
2. Баранов А.А., Кучма Л.М. Состояние здоровья современных детей и роль медико-социальных факторов в его формировании // Вестник РАМН. – 2009. – №5. – С.6-10.
3. Кучма В.Р., Шубочкина Е.И. О новых научных подходах к управлению системой санитарно-эпидемиологического благополучия обучающихся в общеобразовательных учреждениях // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – №8. – С.6-9.
4. Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Санитарно-эпидемиологическое благополучие детей и подростков в современных условиях: проблемы и пути решения // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – №8. – С.4-6.
5. Методология оценки рисков здоровью населения при воздействии химических, физических и биологических факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров). – М., 2014. – 120 с.

Приоритетными факторами являются: для нарушений нервно-психической сферы – высокий уровень учебной нагрузки и психоэмоционального напряжения, нарушение режима дня; для болезней глаза и костно-мышечной системы – высокий уровень учебной нагрузки, низкая освещенность, несоответствие школьной мебели гигиеническим требованиям к росту-возрастным особенностям и условиям расстановки, нарушения питания. По классу болезней эндокринной системы для снижения доли детей с избытком и дефицитом массы тела, заболеваний, связанных с йоддефицитом, необходимо оптимизировать режим и рацион питания, сбалансировать поступление макро- и микронутриентов, увеличить физическую активность детей.

Учитывая результаты проведенных исследований, позво-

Таблица 3

ливающих выявить ключевые проблемы в формировании здоровья обучающихся образовательных учреждений г. Улан-Удэ, рекомендуется осуществлять комплекс профилактических мероприятий, основными компонентами которых являются:

- улучшение материально-технического состояния образовательных учреждений с созданием безопасных условий обучения для детей и подростков, оптимизация образовательной нагрузки с учетом внеучебной деятельности обучающихся;
- снижение загрязнения атмосферного воздуха г. Улан-Удэ;
- совершенствование организации питания обучающихся, направленного на минимизацию риска возникновения алиментарно-зависимых заболеваний;
- совершенствование системы медицинского обеспечения детей и подростков, при которых учитывать приоритетные факторы риска, возрастные особенности формирования здоровья и этническую предрасположенность к школьно-обусловленным заболеваниям.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Прозрачность исследования.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Авторы не получили гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 16.05.2015 г.

6. Онищенко Г.Г. Оценка и управление рисками для здоровья как эффективный инструмент решения задач обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации // Анализ риска здоровью. – 2013. – №1. – С.4-14.
7. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду Р 2.1.10.1920-04. – М., 2004. – 143 с.
8. Савченков М.Ф., Лемешевская Е.П. Медико-экологические проблемы на территории Сибири // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1995. – Т. 3. №2. – С.34-37.
9. Сетко Н.П., Лозинский А.С., Бульчева Е.В. Особенности формирования адаптационных возможностей гимназистов-первокурсников // Гигиена и санитария. – 2012. – №1. – С.51-53.
10. Хотимченко С.А., Гмошинский И.В., Зайцева Н.В. и др. Особенности идентификации факторов риска здоровья в питании // Актуальные проблемы безопасности и оценки

риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: сборник научных статей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2014. – С.68-69.

11. Якубова И.Ш., Еремин Г.Б., Суворова А.В., Блинова Л.Т. Разработка рекомендаций по гармонизации законодательства государств-членов ЕВРАЗЭС в области обеспечения прав детей и подростков на охрану здоровья в организациях образования различного типа // Гигиена и санитария. – 2014. – №2. – С.55-59.

12. Aaro L.E., Wold B. Health behaviour in school aged children: a WHO cross-national survey. Research protocol for the 1989-90 study // Int. J. Public Health. – 2009. – Vol. 54 (Suppl. 2). – P.140-150.

13. Gultekin T., Hauspie R., Susanne C., et al. Growth of children living in the outskirts of Ankara: impact of low socio-economic status // Ann. Hum. Biol. – 2006. – Vol. 33. №1. – P.43-54.

14. Gelande L. Children's growth: a health indicator and a diagnostic tool // Acta. Paediatr. – 2006. – Vol. 95. №5. – P.517-518.

## REFERENCES

1. Baranov A.A., Kuchma V.R., Suhareva L.M. Medical and social problems of education of teenagers. – Moscow, 2014. – 388 p. (in Russian)

2. Baranov A.A., Kuchma L.M. State of health of modern children and role of medico-social factors in its formation // Vestnik RAMN. – 2009. – №5. – P.6-10. (in Russian)

3. Kuchma V.R., Shubochkina E.I. About new scientific approach to the management of the system of sanitary and epidemiological welfare of learners in educational institutions // Zdorovie Naselenia i Sreda Obitania. – 2013. – №8. – P.6-9. (in Russian)

4. Kuchma V.R., Suhareva L.M. Sanitary-epidemiological well-being of children and adolescents in the present conditions: problems and solutions // Zdorovie Naselenia i Sreda Obitania. – 2012. – №8. – P.4-6. (in Russian)

5. Methodology of an assessment of risks to health of the population at influence of chemical, physical and biological factors for definition of indicators of safety of production (goods). – Moscow, 2014. – 120 p. (in Russian)

6. Onishhenko G.G. Assessment and risk management for health as the effective tool of the solution of problems of ensuring sanitary and epidemiologic wellbeing of the population of the Russian Federation // Analiz riska zdorov'ju. – 2013. – №1. – P.4-14. (in Russian)

7. Guidance for the assessment of human health risk while influenced by chemicals that pollute the environment. P 2.1.10.1920-04. – Moscow, 2004. – 143 p. (in Russian)

8. Savchenkov M.F., Lemeshevskaja E.P. Medical and

environmental problems in Siberia // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 1995. – Vol. 3. №2. – P.34-37. (in Russian)

9. Setko N. P., Lozinskij A.S., Bulycheva E.V. Features of formation of adaptive capacities of high school students-first-graders // Gigiena i sanitarija. – 2012. – №1. – P.51-53. (in Russian)

10. Hotimchenko S.A., I.V. Gmshinskij, Zajceva N.V., et al. Features of identification of health risk factors in the nutrition. // Aktual'nye problemy bezopasnosti i ocenki riska zdorov'ju naselenija pri vozdejstvii faktorov sredy obitanija: coll. of scient art. – Perm, 2014. – P.68-69. (in Russian)

11. Jakubova I.Sh., Eremim G.B., Suvorova A.V., Blinova L.T. Development of recommendations on the harmonization of legislation of EurAsEC member states in the field of child and adolescent rights to health care in educational institutions of various types // Gigiena i sanitarija. – 2014. – №2. – P.55-59. (in Russian)

12. Aaro L.E., Wold B. Health behaviour in school aged children: a WHO cross-national survey. Research protocol for the 1989-90 study // Int. J. Public Health. – 2009. – Vol. 54 (Suppl. 2). – P.140-150.

13. Gultekin T., Hauspie R., Susanne C., et al. Growth of children living in the outskirts of Ankara: impact of low socio-economic status // Ann. Hum. Biol. – 2006. – Vol. 33. №1. – P.43-54.

14. Gelande L. Children's growth: a health indicator and a diagnostic tool // Acta. Paediatr. – 2006. – Vol. 95. №5. – P.517-518.

## Информация об авторах:

Тармаева Инна Юрьевна – д.м.н. профессор кафедры гигиены труда и гигиены питания, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра гигиены труда и гигиены питания, тел. (3952) 243609, e-mail: t38\_69@mail.ru;  
Ефимова Наталья Васильевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований; Ханхареев Сергей Степанович – к.м.н., руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Бурятия;  
Богданова Ольга Георгиевна – к.м.н., начальник отдела санитарного надзора Управления Роспотребнадзора по Республике Бурятия.

## Information About the Authors:

Tarmaeva Inna Y. – PhD, MD, Professor, hygiene of labor and nutrition department, e-mail: t38\_69@mail.ru; Efimova Natalia V. – PhD, MD, Professor, head of laboratory; Hanhareev Sergey S. – PhD, MD, Head of the Republic of Buryatia Rospotrebnadzor; Bogdanova Olga G. – PhD, MD, Head of Department of Rospotrebnadzor Republic of Buryatia.

© АМГАЛАН Г., ПОГОРЕЛОВА И.Г. – 2015  
УДК613.95:371

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ ШКОЛ МОНГОЛИИ

Гомбоцэрэн Амгалан<sup>1</sup>, Ирина Геннадьевна Погорелова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Институт общественного здоровья, Монголия, Б. Цогтбаатар; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, зав. – д.б.н., проф. Л.П. Игнатьева)

**Резюме.** В статье рассмотрены результаты сравнительной интегральной оценки факторов образовательной среды городских и сельских школ Монголии. Установлено, что сумма баллов интегральной оценки степени риска факторов образовательной среды городских и сельских школ Монголии составила 368-380 баллов соответственно, что соответствует допустимому уровню воздействия, который характеризуется отсутствием роста школьно обусловленных болезней и хронических заболеваний, но способствует раннему и стойкому развитию утомления, на протяжении адаптационных возможностей организма детей.

**Ключевые слова:** степень риска, учебная нагрузка, комплексная оценка, образовательная среда, здоровье учащихся.



## RESULTS OF COMPARATIVE ASSESSMENT OF SCHOOL FACTORS OF URBAN AND RURAL SCHOOLS IN MONGOLIA

G. Amgalan<sup>1</sup>, I.G. Pogorelova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Public Health Institute of Mongolia; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** This article considers the results of comparative integrated assessment of school factors of rural and urban secondary schools of Mongolia. Study results showed that the total score of the integrated risk assessment of environmental factors for Mongolian secondary schools located in rural and urban areas was 368-380 points. This corresponds to the acceptable ranges, which characterizes by the absence of school-related diseases and chronic conditions. However, recent situation can lead to the early and persistent fatigue, tension of adaptation abilities of children.

**Key words:** category of risk, academic load, comprehensive assessment, school environment, health of students.

Разработка и осуществление профилактических мероприятий по сохранению и укреплению здоровья детей и подростков и достоверное определение степени риска для здоровья детей условий образовательной среды входит в число первоочередных задач гигиенистов [2]. В формировании здоровья школьников участвуют многие факторы риска, которые подразделяются на регулируемые (питание, двигательная активность, условий обучения) и нерегулируемые (биологические). Образ жизни, организация учебно-воспитательной работы и питания, двигательная активность, режим сна и прогулок являются факторами, оказывающими наибольшее влияние на здоровье школьников [3].

По мнению исследователей, учащиеся современных школ более подвержены воздействию факторов образовательной среды, чем их сверстники 20 лет назад, поскольку находятся в условиях образовательного учреждения на протяжении 11 лет в течение 10-12 час. ежедневно [1].

Работы некоторых Монгольских исследователей также были посвящены вопросам санитарного состояния общеобразовательных школ, но комплексной гигиенической и интегральной оценки факторов образовательной среды с определением вероятностных изменений на здоровье учащихся не проводилось, что определило актуальность настоящего исследования [5].

Цель работы: дать сравнительную интегральную оценку факторов образовательной среды сельских и городских школ Монголии.

### Материалы и методы

Интегральная оценка факторов образовательной среды городских и сельских школ Монголии осуществлялась по сумме баллов комплексной оценки 6 показателей (учебная недельная нагрузка, режим образовательного процесса, технология обучения, условия обучения и воспитания, двигательная активность и организация питания) и входящих в них критериальных признаков в соответствии с методическими указаниями «Комплексная оценка условий обучения и воспитания детей в общеобразовательном учреждении» [4] и с действующими на территории Монголии гигиеническими требованиями СанПиН-II-66-88, «Санитарные нормы и гигиенические требования учебно-воспитательных учреждений» и стандартом MNS2313:1987 «Школьная мебель».

Оценка критериальных признаков проводилась в баллах в зависимости от отклонения фактических показателей факторов образовательной среды от гигиенических нормативов и оценивалась как полностью, частично соответствующее и не соответствующее им. Комплексная оценка изучаемых показателей осуществлялась по сумме баллов входящих в него критериальных признаков с использованием трехуровневой шкалы – «риск не выражен», «слабая степень риска» и «сильная степень риска» на здоровье учащихся. Интегральная оценка факторов образовательной среды проводилась по сумме баллов показателей по каждой ступени (младшие – 1-5 классы, средние – 6-9 классы и старшие – 10-11 классы) обучения и оценивалось как оптимальная (<270), допустимая (270-449), опасная (450>баллов), что позволяло прогнозировать вероятные изменения в состоянии здоровья учащихся.

Анализ различий в величине качественных признаков в сравниваемых группах выполнен с помощью критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

При оценке недельной учебной нагрузки были проанализированы учебная нагрузка в часах, время затрачиваемое на внеучебную деятельность, дополнительные занятия вне школы и выполнение домашних заданий. При этом максимальное количество учебных часов в неделю соответствовало гигиенической норме только в 1-5 классах (21-22 час.), тогда как в 6-9 и 10-11 классах превышало ее на 2-3 час. Время выполнения домашних заданий у учащихся младших классов выше нормируемых значений на 20% и соответствует высокой степени риска, а у учащихся средних и старших классов – риск по данному критерию был не выражен.

Сравнительная комплексная оценка учебной недельной нагрузки свидетельствует, что учащиеся городских и сельских школ не различаются по уровню нагрузки или интенсивности образовательных программ, но имеются различия по ступеням обучения: так, у учащихся младших классов была отмечена слабая степень риска (18 баллов), средних и старших классов риск был не выражен (12 баллов).

Гигиеническая оценка организации режима образовательного процесса проводилась по следующим критериям: распределение недельной и дневной учебной нагрузки, длительность уроков и перемен, перерыв между основными и факультативными занятиями, сменность и начало занятий, кратность и продолжительность занятий с использованием компьютера и каникул.

При оценке учебного расписания с учетом трудности предметов (по таблице И.Г. Сивкова) установлено, что суммарная еженедельная учебная нагрузка у учащихся младших классов городских и сельских школ составляет 139-139,5, средних классов – 153-153,5, старших классов – 186-188 баллов соответственно. При этом у учащихся средних и старших классов наибольшее количество баллов за день приходилось на крайние дни недели (понедельник, четверг и пятница), т.е. в период вработывания и снижения уровня работоспособности детей. Кроме того, установлено наличие сдвоенных уроков, перегрузка первых и последних уроков, сочетание равных по сложности предметов, что может являться причиной развития переутомления и функциональных нарушений со стороны ЦНС.

Таким образом, анализ режима образовательного процесса по выделенным критериальным признакам не выявил различий в городских и сельских школах, но определил разную степень риска по ступеням обучения: у учащихся младших классов – 21 балл (слабая степень риска), средних и старших классов – 25 баллов (сильная степень риска). Однако, по таким критериальным признакам, как сменность занятий, продолжительность урока, перемен и занятий с компьютером – во всех ступенях обучения, а в классах средней и старшей ступеней – по критерию распределения учебной нагрузки в течение дня и недели было выявлено полное несоответствие гигиеническим нормативам, что характеризуется как сильная степень риска для здоровья учащихся.

Для комплексной оценки условий обучения были использованы следующие критериальные признаки: площадь основных учебных помещений на 1 учащегося, обеспеченность школьной мебелью, уровень естественного и искусственного освещения, воздушно-тепловой режим, устройство и оборудование классов информатики, санитарное состояние основных учебных помещений, соблюдение принципа возрастной изоляции.

При оценке учебной мебели установлено, что в учебных классах, оборудованных столами и стульями одного разме-

ра, не соблюдался оптимальный порядок расстановки мебели с учетом маркировки, не выдерживались нормируемые расстояния, что может служить одним из неблагоприятных факторов, способствующих формированию патологии со стороны опорно-двигательного аппарата.

В 67,9% городских, 58,7% сельских школах показатель площади на одного обучающегося составлял  $1,4 \pm 0,02 \text{ м}^2$ , что ниже требуемой величины ( $1,5 \text{ м}^2$ ) и обуславливает превышение предельной наполняемости классов в городских и сельских школах по всем ступеням обучения ( $p < 0,01$ ). Параметры микроклимата, уровень естественного и искусственного освещения в большинстве классных помещений также не соответствовали гигиеническим требованиям, со статистически значимым различием между городскими и сельскими школами ( $p < 0,001$ ). Во всех изучаемых школах не соблюдался принцип возрастной изоляции.

Таким образом, комплексная оценка условий обучения в городских и сельских школах по всем ступеням обучения составляет 28 баллов и характеризуется сильной степенью риска для здоровья школьников.

При оценке используемой технологии обучения были учтены цель обучения, стиль общения учителя с учениками, наличие физкультурных, эмоциональных разрядок, положительных эмоций и контроль рабочей позы на уроках.

Установлено, что в классах младшей ступени обучения городских школ – технология обучения полностью (26 балла), а в сельских школах в классах младшей и средней ступени частично (22 балла) не соответствовала здоровьесберегающей технологии, при этом 50% всех обследованных учеников считали, что преобладает авторитарный стиль общения учителя с учениками.

При оценке организации питания установлено не соблюдение гигиенических норм по следующим показателям: площадь обеденного зала, режим питания, ассортимент буфетной продукции, охват горячим питанием, организация питьевого режима, возможность соблюдения правил личной гигиены. Необходимо отметить, что в 67% всех обследованных школ обеденные залы не соответствовали гигиеническим нормативам по площади и санитарному состоянию, вследствие чего питание у учащихся было организовано в 2-3 смены, что неизбежно приводит к сокращению времени на прием пищи. Таким образом, общая сумма баллов оценки критериальных признаков, учитываемая при оценке организации питания составила 26 баллов, т.е. сильная степень риска развития заболеваемости органов системы пищеварения.

Двигательная активность учащихся, изученная по критериям: количество уроков физкультуры в неделю, реализация программного материала по плаванию, продолжительность гимнастики до учебных занятий в школе, средняя продолжительность физкультурных пауз, проводимых во время уроков, физических упражнений и подвижных игр на удлиненных переменах в младших классах, охват учащихся внеклассными формами физического воспитания, количество общешкольных соревнований в учебном году и частота

проведения дня здоровья и спорта, оценивается как оказывающая слабую степень риска. Это связано с особенностями организации физического воспитания, включающей в себя 2 урока физкультуры в неделю, гимнастику до начала занятий, физкультминутки на уроках в младших классах, продолжительность которых составляла менее 2 мин. при нормируемой 3. Кроме того, в младших классах во всех изучаемых школах средняя продолжительность физических упражнений и подвижных игр во время удлиненных перемен составляла лишь 3-4 мин. при норме 15.

Таблица 1

Оценка степени риска показателей образовательной среды

№	Показатель образовательной среды Классы обучения	Зона действия					
		Риск не выражен		Слабая степень риска		Сильная степень риска	
		Г	С	Г	С	Г	С
<b>Степень риска в классах младшей ступени</b>							
1	Недельная учебная нагрузка			18	18		
2	Режим образовательного процесса			21	21		
3	Технология обучения			26			22
4	Условия обучения					28	28
5	Двигательная активность			17	17		
6	Организация питания в условиях школы					26	26
	Комплексная оценка	Город – 136			Село – 132		
<b>Степень риска в классах средней ступени</b>							
1	Недельная учебная нагрузка	12	12				
2	Режим образовательного процесса					25	25
3	Технология обучения			18	20		
4	Условия обучения					28	28
5	Двигательная активность	11	11				
6	Организация питания в условиях школы					26	26
	Комплексная оценка	Город – 120			Село – 122		
<b>Степень риска в классах старшей ступени</b>							
1	Недельная учебная нагрузка	12	12				
2	Режим образовательного процесса					25	25
3	Технология обучения	10			24		
4	Условия обучения					28	28
5	Двигательная активность	11	11				
6	Организация питания в условиях школы					26	26
	Комплексная оценка	Город – 112			Село – 126		
	Интегральная оценка степени риска образовательной среды школы	Город – 368			Село – 380		

Примечания: Г – город, С – село.

В результате комплексной оценки отдельных факторов образовательной среды (табл. 1) по ступеням обучения установлено, что в классах младшей ступени городских и сельских школ показатели недельной учебной нагрузки, режима образовательного процесса, технологии обучения и двигательной активности были оценены в 16-22 балла, соответствующих слабой степени риска, по условиям обучения и организации питания в школе – сильная степень риска. В средних и старших классах условия обучения, режим образовательного процесса и организации питания были оценены как показатели с сильной степенью риска.

В целом комплексная оценка факторов школьной среды в классах младшей ступени обучения городских и сельских школ составила 132-136 баллов, в классах средней ступени городских и сельских школ – 120-122, а в старших классах 112-126 балла, что соответствует слабой степени риска и способствует напряжению адаптационных возможностей детей, развитию функциональных расстройств центральной нервной и сердечно сосудистой систем, которые могут проявиться чрезмерным возбуждением, ранним и стойким развитием утомления.

Таким образом, сумма баллов интегральной оценки степени риска факторов образовательной среды городских и сельских школ Монголии составила 368-380 баллов соответственно, что характеризуется как допустимый уровень воздействия, проявляющийся отсутствием роста школьно обусловленных болезней и хронических заболеваний, но приводящий к переутомлению и возникновению жалоб у детей со стороны нервной системы. При этом использование интегральной оценки факторов образовательной среды сделало возможным выделить факторы, имеющие приоритетное значение в формировании здоровья учащихся, а именно нерациональная организация образовательного процесса и

питания, неблагоприятные условия обучения и разработать адресные профилактические мероприятия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии

рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 12.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грицинская В.Л. Современные тенденции роста и развития детей Красноярска // Гигиена и санитария. – 2009. – №1. – С.47-49.
2. Зорина И.Г. Социально-гигиенический мониторинг состояния здоровья школьников и факторов среды как методологическая основа определения приоритетов профилактики в различных видах образовательных организаций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 34 с.

3. Полунина Н.В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – №5. – С.17-24.
4. Сухарев А.Г. Образовательная среда и состояние здоровья учащихся: научно-методическое пособие. – М., 2009. – 253 с.
5. Чимэдлхам Ц. Факторы, влияющие на качество начального образования: Автореф. дис. ... кан. мед. наук. – Улаанбаатар, 2011. – 23 с.

## REFERENCES

1. Gritsinskaya V.L. Current trends in the growth and development of children in Krasnoyarsk // Gigiena n sanitariya. – 2009. – №1. – P.47-49 (in Russian)
2. Zorina I.G. Sotsialno-gigienicheskii monitoring sostoyaniya zdoroviya shkolnikov I faktorov sredi kak metodologicheskaya osnova opredeleniya prioritetov profilaktiki v razlichnikh vidakh obrazovatelnykh organizatsii: Thezis PhD. – Moscow, 2013. – 34 p. (in Russian)

3. Polunina N.V. Child health in Russia and approaches to improve // Vestnik Roszdravnadzora. – 2013. – №5. – P.17-24. (in Russian)
4. Sukharev A.G. Obrazovatel'naya sreda i sostoyanie zdoroviya uchashikhsya: Nauchno-metodicheskoe posobie. – Moscow, 2009. – 253 p. (in Russian)
5. Chimedlkham Ts. The factors affecting to the quality of primary education: Thezis PhD (Medicine). – Ulanbaatar, 2011. – 23 p. (in Mongolian)

### Информация об авторах:

Гомбоцэрэн Амгалан – научный сотрудник Института общественного здоровья Министерства здравоохранения Монголии; Погорелова Ирина Геннадьевна – доцент кафедры коммунальной гигиены и гигиены и детей подростков, к.м.н., 664003, г. Иркутск, Красног Восстания, 1, e-mail: pogorelova\_irine@mail.ru.

### Information About the Authors:

Gombotseren Amgalan – researcher at the National Center for Public Health, Ministry of Health of Mongolia; Pogorelova Irina G. – Associate Professor, MD, PhD, Department of Municipal Hygiene and Hygiene of Children and Adolescents, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: pogorelova\_irine@mail.ru.

© НОРОВ Б., ИГНАТЬЕВА Л.П., ПАЛАМ Э. – 2015  
УДК 613.2/3

## ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ МОНГОЛИИ

Норов Болормаа<sup>1</sup>, Лариса Павловна Игнатъева<sup>2</sup>, Палам Энхтуяа<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Институт общественного здоровья, Монголия, директор – к.м.н. Б. Цогтбаатар; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, зав. – д.б.н., проф. Л.П. Игнатъева)

**Резюме.** Исследование проведено на репрезентативной выборке из городского и сельского населения Монголии в возрасте 25-64 лет. Все респонденты опрошены по стандартному вопроснику, разработанному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), адаптированному к конкретным условиям Монголии. Представлены результаты частоты и характера потребления алкоголя во взаимосвязи с избыточной массой тела. Взрослое население Монголии – потребляет алкогольные напитки в среднем 3,7 раза в месяц, что составляет 9,1 алкогольных единиц напитков за один прием. Потребление алкогольных напитков мужчинами и женщинами в 5,2-5,5 раза превышает рекомендуемые нормы ВОЗ. Среди исследуемого контингента с избыточной массой тела и ожирением чрезмерное употребление алкоголя является весьма распространенным. Это рискованное поведение, вероятно, является одним из этиологических факторов их избыточной массы тела и ожирения.

**Ключевые слова:** алкоголь, алкогольная единица, индекс массы тела, избыточная масса тела, разовое избыточное потребление алкоголя.

## ASSESSMENT OF ALCOHOL CONSUMPTION AND ITS' RELATION TO OVERWEIGHT AMONG THE ADULT POPULATION OF MONGOLIA

N. Bolormaa<sup>1</sup>, L.P. Igtatieva<sup>2</sup>, B. Sodgerel<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Public health Institute, Mongolia; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The study was conducted among randomly selected representative sample of Mongolian urban and rural residents aged 25-64 years. All the respondents were inquired according to the standard questionnaire developed by World health organization (WHO) adapted in to Mongolian condition. Article gives the data on frequency and patterns of alcohol consumption and it's relation to overweight and obesity. The average frequency of alcohol consumption for a month was 3,7



times in a month and mean alcohol unit is 9,1 for adult population of Mongolia. The mean alcohol consumption of adult men and women was 5,2 and 5,5 times higher than WHO recommendation, respectively. The alcohol drinking was relatively common among surveyed adult Mongolians with overweight and obesity than compared to the individuals with normal weight. This risky behavior could be one of aetiological factors for developing overweight and obesity in them.

**Key words:** alcohol, alcohol unit, body mass index, overweight, alcohol intake.

Известно, что образ жизни может во многом способствовать развитию заболеваний и наступлению преждевременной смерти. Одним из таких факторов образа жизни является злоупотребление алкоголем [1,8,9,10].

Злоупотребление алкоголем является серьезнейшей проблемой общественного здоровья в Монголии. Потребление чистого алкоголя, превышающее 8 л на душу населения в год, представляет опасность для нации. Норма потребления спиртных напитков, по рекомендациям ВОЗ, не должна превышать 20 г чистого алкоголя в сутки для мужчин, а для женщин эта доза составляет не более 15 г/сут. [10]. В Монголии по официальным данным потребление алкоголя на душу населения составляет 11,2 л в год (Национальная статистическая служба, 2012 г.), что значительно превышает рекомендации ВОЗ. Вредное употребление алкоголя является причинным фактором более чем 200 нарушений здоровья, связанных с болезнями и травмами [5,9,10].

Алкоголь поставляет в организм почти в два раза больше калорий, чем белки и углеводы. Основываясь на том, что содержание энергии в 1 грамме алкоголя 7,1 ккал, потребление алкоголя может привести к увеличению веса. Взаимоотношение между потреблением алкоголя и избыточным весом имеет нелинейный характер, зависит от характера и уровня потребления алкоголя [5,9,11].

Сильно пьющие люди подвергаются более высокому риску развития избыточной массы тела, чем умеренно пьющие. По результатам проспективно-когортного исследования среди британских мужчин (Британского регионального исследования сердца, 2010 г.) выявлены наивысшие показатели увеличения массы тела и ожирения у сильно пьющих людей в возрасте 40-59 лет за пять лет. Дальнейшие результаты этого исследования в динамике лет показали, что увеличение массы тела у мужчин в возрасте 60-79 лет связано с алкоголизмом. Аналогичные результаты были получены среди взрослого населения в Соединенных Штатах Америки (NHANES, США, 2005 г.). Исследователи обнаружили, что избыточная масса тела и ожирение были значительно выше у сильно пьющих (потребляющих 4 или более напитков в день), чем среди тех, кто потреблял столько же алкоголя в течение нескольких приёмов [2,3,4,5].

В связи с этим, при исследовании потребления алкоголя взрослым населением Монголии проводилась оценка частоты, количества и характера потребления среди лиц с нормальным весом и избыточной массой тела.

Цель работы: дать гигиеническую оценку потребления алкоголя взрослым населением Монголии и оценить взаимосвязь с избыточной массой тела и ожирением.

### Материалы и методы

Материалом для оценки уровня потребления алкоголя и его взаимосвязи с избыточной массой тела служили результаты обследования случайных репрезентативных выборок населения Монголии в возрасте от 25 до 64 лет, проживающих в городской и сельской местности. Исследование проводилось в 33 центрах семейной медико-санитарной помощи городской местности и лечебно-профилактических центрах сельских населенных пунктов. Критериями включения в выборку являлись предназначенный возраст и информированное устное и письменное согласие на участие в исследовании. С откликом 97,4% обследованы 4363 лиц, в том числе 1922 мужчин и 2340 женщин. Средний возраст выборочно обследованных лиц составил 42,5±0,2 лет.

Все участники исследования выразили добровольное информированное согласие на участие в нём. Строго соблюдались требования Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации.

Для выявления количества и характера потре-

бления алкоголя проводилось анкетирование населения с помощью набора анкет, разработанных ВОЗ, адаптированных к конкретным условиям Монголии. Количество потребления алкоголя оценивалось с использованием концепции "алкогольных единиц" (Alcohol unit or Alcohol drink). Алкогольная единица (АЕ) – это любые напитки, содержащие 10 г чистого этанола. Эта величина обусловлена скоростью переработки алкоголя в количестве 10 г этилового спирта в час здоровой печенью. В зависимости от крепости алкогольного напитка, 1 АЕ может быть представлено как 25 мл крепких (40° и выше) напитков (водка, виски, коньяк и др.), 150 мл вина или 250-330 мл пива [1,3,6].

Для оценки характера потребления алкоголя использовали суммарные количества потребления алкоголя в день или за один прием. Людей, регулярно употребляющих алкоголь, можно условно разделить на тех, кто употребляет низкие,

Таблица 1

Риск категории потребления алкоголя в день

Пол	Потребление с высоким риском	Потребление с умеренным риском	Потребление с низким риском
Мужской	≥60 г	40-59,9 г	<40 г
Женский	≥40 г	20-39,9 г	<20 г

умеренные и высокие дозы (количество) алкоголя [1,6]. В связи с этим, все пьющие респонденты были разделены на три категории риска потребления алкоголя (табл. 1).

Разовое избыточное потребление алкоголя (per occasion binge drinking) является риском резкого повреждения центральной нервной системы и внутренних органов [4,5]. Для данного исследования чрезмерное употребление алкоголя (Binge drinking) считалось как потребление 6 и более АЕ в расчете на один приём для мужчин и женщин [9].

Статистическая обработка проводилась в программном пакете Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999). Данные представлялись в виде относительных величин, рассчитывались 95% доверительные интервалы к ним (95%ДИ). Использовались критерии t-Стьюдента (для параметрических величин) и  $\chi^2$  (для непараметрических величин). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Респонденты, которые употребляли алкогольные напитки в течение последних 12 месяцев были определены в исследовании как пьющие. Их количество составило 68,9% от обследуемого население. Доля потребителей алкоголя в зависимости от пола показало, что потребление алкоголя в 1,3-1,9 раза больше среди мужчин всех возрастных групп ( $\chi^2=383,46$ ;  $p<0,0001$ ) по сравнению с женщинами. Наибольший удельный вес пьющих мужчин (84,1%) и женщин (61,7%) приходится на возраст 25-34 лет. Самый низкий уровень потребителей алкоголя выявлен среди мужчин (76,8%) и женщин (39,0%) в возрасте 55-64 лет (мужчин:  $\chi^2=13,32$ ;  $p=0,285$  и женщин:  $\chi^2=41,99$ ;  $p<0,0001$ ) (рис. 1).

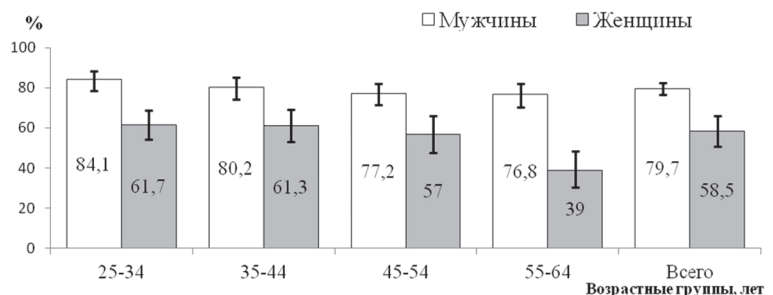


Рис. 1. Население, пьющее алкогольные напитки за последние 12 месяцев.

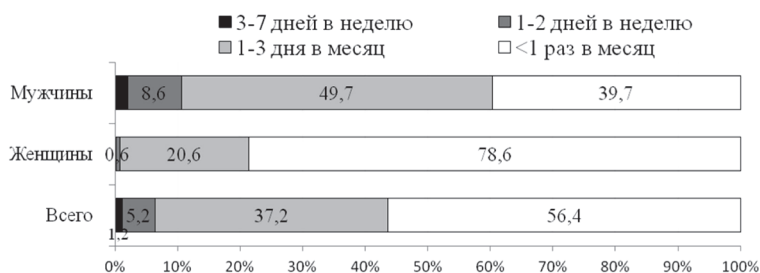


Рис. 2. Частота употребления алкоголя среди населения в возрасте 25-64 лет в течение последних 12 месяцев.

По частоте употребления алкоголя установлено, что более половины респондентов (56,4%; 95%ДИ 52,7-60,1) употребляют алкоголь менее одного раз в месяц. Каждый второй мужчина (49,7%; 95%ДИ 46,2-53,3) употребляет его регулярно 1-3 дня в месяц, что в 2,4 раза больше ( $\chi^2=445,33$ ;  $p<0,0001$ ), чем женщины (20,6%; 95%ДИ 16,3-25,7). Большинство женщин употребляет алкоголь не часто: а именно 78,6% [95%ДИ 73,4-83,0] меньше 1 дня и 20,6% [95%ДИ 16,3-25,7] – 1-3 дня в месяц. Доля мужчин 8,6% [95%ДИ 6,6-11,1] употребляли алкоголь 1-2 дня каждую неделю, а минимальная часть женщин употребляет алкоголь с той же частотой потребления (рис. 2).

Респонденты, которые сообщили, что употребляли любые алкогольные напитки в течение последних 30 дней были классифицированы как «пьющие в настоящее время», их количество составило 39,7% [95%ДИ 36,3-43,2] среди обследуемого населения, в том числе 53,7% [95%ДИ 50,5-56,8] мужчин и 26,1% [95%ДИ 21,8-30,8] женщин ( $\chi^2=383,5$ ;  $p<0,0001$ ). Удельный вес потребителей алкоголя за последние 30 дней снижается с возрастом респондентов ( $\chi^2=35,6$ ;  $p=0,002$ ): в возрасте 55-64 года самый низкий уровень потребления алкоголя выявлен среди мужчин (43,7%) и женщин (12,2%). Оценка частоты потребления алкоголя, за последние 30 дней отмечена в  $3,7\pm 0,4$  случаях, без значимых различий в зависимости от возраста обследуемого населения. Для мужчин количество потребления алкоголя ( $4,3\pm 0,5$ ) было значительно выше ( $t=4,0$ ;  $p<0,0001$ ), чем у женщин ( $2,3\pm 0,2$ ).

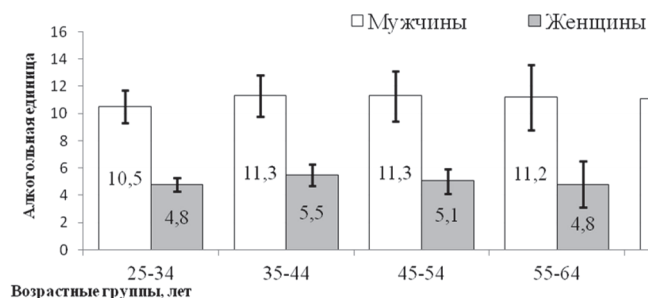


Рис. 3. Среднее количество алкогольных единиц, потребляемых на один прием у взрослого населения Монголии.

При оценке количества потребления алкоголя с использованием концепции «алкогольных единиц» установлено что данный показатель у обследуемого населения составляет 9,1 [95%ДИ 8,5-9,8], при этом у мужчин АЕ, потребляемых за один прием, в 2,1 раза выше ( $t=11,7$ ;  $p<0,0001$ ), чем у женщин (рис. 3).

Как следует из рисунка 3, мужчины во всех возрастных группах употребляют АЕ за один прием более чем в 2 раза, чем женщины. Среднее число АЕ, потребляемых за 1 прием, у мужчин и женщин не отличалось статистической зависимостью от их возрастных групп.

Таким образом, среднее число случаев потребления алкоголя и количество АЕ у взрослого населения Монголии значительно выше допустимых доз приема алкоголя независимо от пола, возраста и места жительства.

Из результатов краткосрочных клинических испытаний

прослеживается явная взаимосвязь между потреблением алкоголя и риском прибавки массы тела [5]. Замечено, что положительное заключение между употреблением алкоголя и массой тела было зарегистрировано, главным образом, в результате исследований с данными при более высоких уровнях потребления алкоголя [4]. Поэтому, можно предположить, что у сильно пьющих людей может возникнуть такой эффект чаще, чем среди умеренно пьющих.

Результаты оценки потребления алкоголя по категориям относительного риска среди взрослого населения показали, что у 55,4% [95%ДИ 52,2-58,6] лиц общей популяции потребление алкоголя сопровождается высоким риском, 15,3% [95%ДИ 13,6-17,2] и 29,3% [95%ДИ 26,6-32,3] умеренным и низким риском, соот-

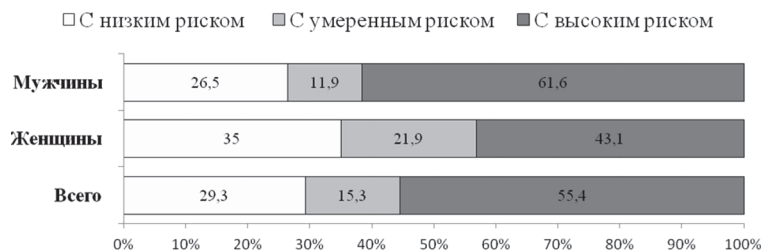


Рис. 4. Оценка потребления алкоголя по категориям риска.

ответственно (рис. 4).

Как отмечено на рисунке 4, доля мужчин – 61,6% [95%ДИ 57,1-65,8] с высоким риском употребления алкоголя значительно выше ( $\chi^2=54,2$ ;  $p<0,0001$ ), чем женщин – 43,1% [95%ДИ 36,6-49,9]. Наряду с этим среди женщин – 21,9% [95%ДИ 17,2-27,5] употребление алкоголя сопровождается умеренным риском и встречается относительно чаще, чем у мужчин (11,9%; 95%ДИ 9,7-14,6).

При оценке разового избыточного потребления алкоголя (Binge drinking) среди пьющих более четверти из них употребляли 6 и более АЕ за один прием. Мужчин, пьющих избыточное количество алкоголя, в 3,9 раза ( $\chi^2=550,1$ ;  $p<0,0001$ ) больше, чем женщин. Следует отметить, что потребление алкоголя 6 и более АЕ за один прием встречается среди мужчин в 32,4% [95%ДИ 24,1-41,9] случаях и 4,3% [95%ДИ 1,7-10,2] женщин в диапазоне возраста 55-64 лет.

В соответствии с целью выявления взаимосвязи между характером потребления алкоголя и избыточной массой тела проведена оценка доли лиц разового чрезмерного потребления среди обследуемого населения с избыточной массой тела. Частота избыточного потребления алкоголя ( $AE\geq 6,0$ ) выявлена относительно выше ( $\chi^2=4,0$ ;  $p=0,03$ ) у женщин с избыточной массой тела (11,8%) по сравнению с лицами (9,0%) с нормальной массой тела (рис. 5).

Как следует из рисунка 5, эта закономерность также была отмечена более отчетливо у мужчин ( $\chi^2=8,24$ ;  $p=0,008$ ). Так, доля мужчин с избыточным потреблением алкоголя увеличивается в 1,2 раза у лю-

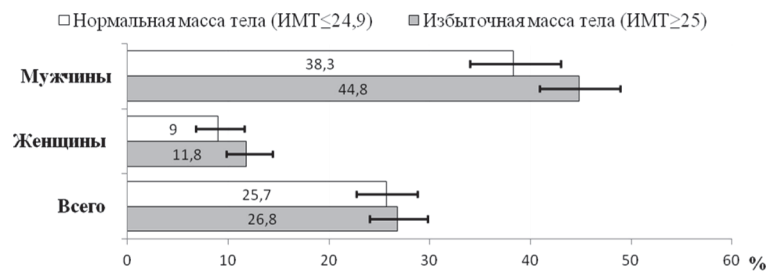


Рис. 5. Население Монголии с избыточным потреблением алкоголя ( $\geq 6$  АЕ) в зависимости от 2 категорий ИМТ.

дей с избыточной массой по сравнению с мужчинами с нормальной массой тела.

С целью выявления взаимосвязи между потреблени-

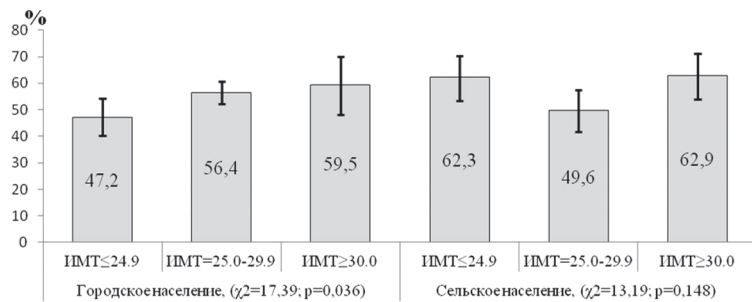


Рис. 6. Доля взрослого населения Монголии с высоким риском потребления алкоголя в зависимости от категории ИМТ.

ем алкоголя с высоким риском и избыточной массой тела и ожирения, оценена доля лиц, потребляющих алкоголь (мужчин  $\geq 60$  г этанол, женщин  $\geq 40$  г этанол) с высоким риском в зависимости от категории индекса массы тела (ИМТ) обследуемого населения. В результате анализа следует отметить, что более высокий риск потребления алкоголя отмечается среди субпопуляций, страдающих ожирением. Та же взаимосвязь между потреблением алкоголя с высоким риском и ожирением выявлена более значимо среди жителей города. Так, среди городских жителей высокий риск потребления алкоголя отмечен у лиц с ожирением (59,5%; 95%ДИ 48,1-70) в 1,3 раза по сравнению с лицами (47,2%; 95%ДИ 40,2-54,3) нормальной массы тела (рис. 6).

Результаты многих исследований отмечают, что взаимосвязь между потреблением алкоголя и ожирением имеет нелинейный характер и зависит от ряда условий. Сильно пьющие люди подвергаются более высокому риску ожирения, чем умеренно пьющие [4]. Аналогичные результаты были получены среди взрослого населения в США [6]. Исследователи обнаружили, что избыточная масса тела и ожирение были значительно выше у сильно пьющих (потребляющих 4 и более АЕ в день), чем среди тех, кто потреблял столько же алкоголя

в течение нескольких приемов [2,3,8]. Анализ данных репрезентативного опроса Национального Исследования Здоровья населения США обнаружил (NHS, 2005 г.), что как мужчины, так и женщины, которые потребляют наибольшее количество алкоголя (Binge drinking) чаще всего имели избыточную массу тела. Аналогичным образом, результаты настоящего исследования показали, что разовое избыточное потребление и потребление алкоголя с высоким риском было связано с избыточным весом и ожирением [2,6].

Таким образом, взрослое население Монголии потребляет алкогольные напитки в среднем 3,7 раза в месяц, что составляет 9.1 АЕ напитков за один прием. Потребление алкогольных напитков как у мужчин, так и женщин в 5,2-5,5 раза превышает рекомендации ВОЗ. Более половины (55,4%) взрослого населения Монголии потребляют алкоголь с высоким риском и каждый четвертый (26,0%) подвержен разовому чрезмерному потреблению алкоголя. Среди взрослого населения Монголии с избыточной массой тела и ожирением чрезмерное употребление алкоголя является весьма распространенным. Это рискованное поведение, вероятно, является одним из этиологических факторов избыточной массы тела и ожирения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 01.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Лепехин В.А. Алкогольная единица и дозы потребления алкоголя: Медицинские и социально-экономические аспекты // Профилактическая медицина. – 2010. – №5. – С.17-22.
2. Arif A.A., Rohrer J.E. Patterns of alcohol drinking and its association with obesity: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // BMC Public Health. – 2005. – №5. – P.126.
3. French M.T., Norton E.C., Fang H., Maclean J.C. Alcohol consumption and body weight // Health Economics. – 2010. – №19(7). – P.814-832.
4. Garmen S.O., Miguel A., Martinez-Gonzales, Maira B.R. Alcohol consumption and body weight: a systematic review // Nutrition review. – 2011. – Vol. 69. Is. 8. – P.419-431.
5. Mary G., Shireen M. Obesity and alcohol: an overview. National obesity observation. – 2012.
6. Nelson M.C., Lust K., Story M., Ehlinger E. Alcohol use, eating patterns and weight behaviors in a university population // American Journal of Health Behavior. – 2009. – Vol. 33. №3. – P.227-237.
7. Tenth Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health. Rockville, M.D. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). – 2000. – P.240.
8. World health organization. Fact sheet N°349 Alcohol. URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/en/> [updated February 2011]
9. World health organization. Global status report on alcohol and health. – Geneva, 2014.
10. World Health Organization. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. – Geneva, 2010.
11. Yeomans M.R. Alcohol, appetite and energy balance: is alcohol intake a risk factor for obesity? // Physiology & Behavior. – 2010. – Vol. 100. №1. – P.82-89.

## REFERENCES

1. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya., Lepekhin V.A. Alcohol unit and consumption doses: medical and socioeconomic aspects // Profilakticheskaja Meditsina. – 2010. – №5. – P.17-22. (in Russian)
2. Arif A.A., Rohrer J.E. Patterns of alcohol drinking and its association with obesity: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // BMC Public Health. – 2005. – №5. – P.126.
3. French M.T., Norton E.C., Fang H., Maclean J.C. Alcohol consumption and body weight // Health Economics. – 2010. – №19(7). – P.814-832.
4. Garmen S.O., Miguel A., Martinez-Gonzales, Maira B.R. Alcohol consumption and body weight: a systematic review // Nutrition review. – 2011. – Vol. 69. Is. 8. – P.419-431.
5. Mary G., Shireen M. Obesity and alcohol: an overview. National obesity observation. – 2012.
6. Nelson M.C., Lust K., Story M., Ehlinger E. Alcohol use, eating patterns and weight behaviors in a university population // American Journal of Health Behavior. – 2009. – Vol. 33. №3. – P.227-237.
7. Tenth Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health. Rockville, M.D. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). – 2000. – P.240.
8. World health organization. Fact sheet N°349 Alcohol. URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/en/> [updated February 2011]
9. World health organization. Global status report on alcohol and health. – Geneva, 2014.
10. World Health Organization. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. – Geneva, 2010.
11. Yeomans M.R. Alcohol, appetite and energy balance: is alcohol intake a risk factor for obesity? // Physiology & Behavior. – 2010. – Vol. 100. №1. – P.82-89.

## Информация об авторах:

Норов Болормаа – научный сотрудник, центр питания Института общественного здоровья Монголии при Министерстве здравоохранения Монголии; Игнатьева Лариса Павловна – профессор, д.б.н., заведующий кафедрой коммунальной гигиены



и гигиена детей и подростков ИГМУ, 664003, г. Иркутск, Красного Восстания, 1, e-mail: ignatievalp@yahdex.ru;  
Палам Энхтуяа – старший научный сотрудник, к.м.н., Института общественного здоровья Монголии  
при Министерстве здравоохранения Монголии.

**Information About the Authors:**

Norov Bolormaa – researcher, Public health institute under the Ministry of Health of Mongolia; Ignatieva Larisa P. – Professor, PhD, DSc, Department Of Municipal Hygiene And Hygiene of Children And Adolescents, Irkutsk State Medical University, 666003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: ignatievalp@yahdex.ru; P. Enkh TUYAА – senior researcher, MD, PhD, Public health institute under the Ministry of Health of Mongolia.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© КОРНОПОЛЬЦЕВА Т.В., КАЩЕНКО Н.И., ПЕТРОВ Е.В., АРХИПОВА Э.В., МОНДОДОВЕВ А.Г. - 2015  
УДК: 615.40:54

### ТИРЕОТОН – НОВОЕ СРЕДСТВО РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Татьяна Владимировна Корнопольцева<sup>1</sup>, Нина Игоревна Кащенко<sup>1</sup>, Евгений Васильевич Петров<sup>1</sup>,  
Эржена Владимировна Архипова<sup>1</sup>, Александр Гаврилович Мондодоев<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов, лаборатория  
медико-биологических исследований, зав. – д.ф.н., проф. Т.А. Асеева; <sup>2</sup>Бурятский государственный университет,  
и.о. ректора – д.т.н., проф. Н.И. Мошин)

**Резюме.** Методом ремацерации из корневищ лапчатки белой *Potentilla alba* L., корневищ шлемника байкальского *Scutellaria baicalensis* Georgi. и корней родиолы *Rhodiola rosea* L. получен полиэкстракт сухой «Тиреотон». Методом ВЭЖХ в полученном полиэкстракте сухом установлено наличие галловой кислоты, процианидина В<sub>1</sub>, розавина, розина, байкалина, розиридина, норвогонозида, вогонозида, байкалеина, вогонина. Для полиэкстракта разработана методика количественного определения флавоноидов в пересчете на байкалин-стандарт. Содержание флавоноидов в полиэкстракте сухом «Тиреотон» пересчете на байкалин-стандарт составило 53%.

**Ключевые слова:** Тиреотон, лапчатка белая, шлемник байкальский, родиола розовая, полиэкстракт, биологически активные вещества, флавоноиды.

### NEW REMEDY FOR CORRECTING THYROID FUNCTION

T.V. Kornopoltseva<sup>1</sup>, N.Y. Kachenko<sup>1</sup>, E.V. Petrov<sup>1</sup>, E.V. Arkhipova<sup>1</sup>, A.G. Mondodoev<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup>Institute of General and Experimental Biology, Ulan-Ude; <sup>2</sup>Buryat State University, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** Be the method of maceration of the rhizomes of *Potentilla alba* L., rhizomes *Scutellaria baicalensis* Georgi. and roots of *Rhodiola rosea* L. polyextract dry “Tireoton” has been obtained. HPLC analysis of the polyextract dry established the presence of gallic acid, procyanidin B<sub>1</sub>, rosavin, rosin, baicalin, roziridin, norvogonozid, vogonozid, baicalein and wogonin. For the polyextract the technique of quantitative determination of flavonoids in terms of baicalin-standard was elaborated. The content of flavonoids in polyextract dry “Tireoton” based on the standard of baicalin amounted to 53%.

**Key words:** Tireoton, polyextract, *Potentilla alba* L., *Scutellaria baicalensis* Georgi., *Rhodiola rosea* L., biology active substance.

Фармакологическая коррекция гипотиреоидного состояния организма основана преимущественно на восполнении дефицита йода и тиреоидных гормонов. Несмотря на имеющийся арсенал лекарственных средств с тиреотропным действием, необходимость в эффективных и безопасных средствах сохраняется. Используемые препараты не всегда отличаются достаточной клинической эффективностью и при длительном применении могут вызывать побочные эффекты. В связи с этим оправдан значительный интерес к поиску новых средств, способных предупреждать и корригировать гиподифункцию щитовидной железы.

Лекарственные растения являются наиболее перспективным источником биологически активных веществ тиреотропного действия. Одним из растений, применяемых в народной медицине для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы, является лапчатка белая (*Potentilla alba* L., семейство розоцветные – *Rosaceae*). Установлено, что извлечения из *Potentilla alba* L. могут применяться при коррекции гиподифункции и гиперфункции щитовидной железы [2,5]. Наряду с этим, учитывая зависимость клинических проявлений гипотиреоза от уровня тиреоидных гормонов в крови и развития вторичного иммунодефицита, целесоо-

бразными представляются вопросы коррекции патологических проявлений гипотиреоза средствами, обладающими иммуномодулирующим (*Rhodiola rosae* L. сем. *Rosaceae*), и ноотропным (*Scutellaria baicalensis* Georgi, сем. *Lamiaceae*) действием. Основным действующим компонентом полиэкстракта является лапчатка белая, а шлемник байкальский и родиола розовая усиливают и модулируют действие первого. Полученный полиэкстракт характеризуется как средство, корректирующее нарушения функций щитовидной железы.

**Целью** настоящей работы явилось определение основных биологически активных веществ и разработка методики стандартизации для комплексного экстракта, корректирующего нарушения функций щитовидной железы, под условным названием «Тиреотон».

### Материалы и методы

Растительный материал – корни родиолы розовой, соответствующие ФС 422163-83, и корни шлемника байкальского, соответствующие ФС 42453-91, собраны на опытном стационаре «Горячинск», Бурятия в 2013 г.; корни лапчатки белой приобретены в ООО «Старослав», Бердск в 2014 г. Методом

ремацерации с учетом оптимальных параметров экстракции получен комплексный полиэкстракт «Тиреотон», состоящий из экстракта лапчатки белой сухого, экстракта шлемника байкальского сухого и экстракта родиолы розовой сухого в соотношении 2:1:1 соответственно. Оптимизацию процесса экстракции проводили с учетом выхода суммы флавоноидов, в пересчете на байкалин [4].

Наличие основных биологически активных веществ определяли методом ВЭЖХ. Исследования проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе *Милихром А-02* (Эконова; Новосибирск, Россия), снабженным автосемплером, УФ-детектором и колонкой с обращено-фазовым сорбентом *ProntoSIL-120-5-C18 AQ* (2 × 75 мм, ø 5 мкм; *Metrohm AG*; Herisau, Switzerland). Подвижная фаза: 0,2 М LiClO<sub>4</sub> в 0,006 М HClO<sub>4</sub> (А), MeCN (В); градиентный режим (%В): линейный градиент 0–20 мин 5–10%; ν 200 мкл/мин; температура колонки 35°C; λ 270 нм. В работе использовались стандартные образцы галловой кислоты, процианидина В<sub>1</sub>, розавина, розина, байкалина, розиридина, норвогонозида, вононозида, байкалеина, вогонина производства *CromaDex (USA)*.

Определение потери в массе при высушивании проводили на дериватографе *Netzsch STA 449 С* (Германия). Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре *Agilent-8453E* (США) в кварцевых кюветках с толщиной поглощающего слоя 10 мм.

Математическую обработку данных осуществляли с помощью программ *Microsoft Excel 2003*. После проверки распределения на нормальность, статистическую значимость различий сравниваемых величин определяли по *t*-критерию Стьюдента и *F*-критерию Фишера [3]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Полиэкстракт представляет собой мелкодисперсный порошок красно-коричневого цвета с приятным запахом и горьковатым вяжущим вкусом, с содержанием влаги не более 5%. Гигроскопичен, комкуется, хорошо растворим в воде, в 50% спирте этиловом. Потеря в массе при высушивании не превышает 5%. На пяти опытных образцах потеря в массе при высушивании варьирует от 3,04 до 4,93%. Установлено, что основное удаление влаги начинается при температуре 50°

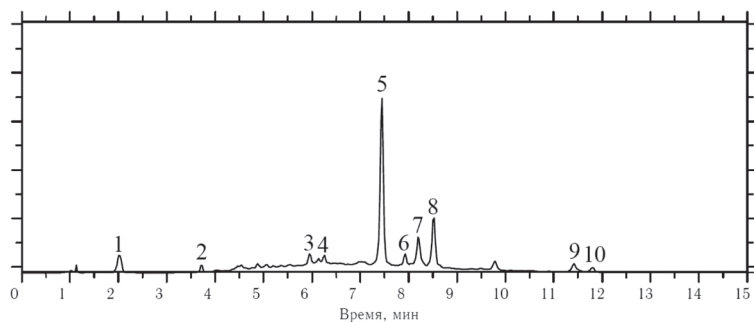


Рис. 1. Хроматограмма (ВЭЖХ) спиртового раствора экстракта «Тиреотон». Числами обозначены соединения: 1 – галловая кислота, 2 – процианидин В<sub>1</sub>, 3 – розавин, 4 – розин, 5 – байкалин, 6 – розиридин, 7 – норвогонозид, 8 – вононозид, 9 – байкалеин, 10 – вогонин.

С, а при 150°C происходит разложение экстракта. Методом ВЭЖХ в экстракте сухом установлено наличие галловой кислоты, процианидина В<sub>1</sub>, розавина, розина, байкалина, розиридина, норвогонозида, вононозида, байкалеина, вогонина (рис. 1). Количественное содержание биологически активных веществ, представлено в таблице 1.

При исследовании спектра поглощения спиртового извлечения полиэкстракта «Тиреотон» было установлено, что максимум спектра поглощения спиртового раствора экстракта близки к таковым ГСО байкалина, снятого в аналогичных условиях.

Количественная оценка проводилась по выходу флавоноидов, в пересчете на байкалин-стандарт. Метрологические характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2  
Метрологические характеристики определения флавоноидов в экстракте сухом «Тиреотон»

№	X, %	S <sup>2</sup>	S <sub>x</sub>	P, %	t(p,f)	±Δx, %	E, %
Флавоноиды, в пересчете байкалин-стандарт.							
9	53,12	0,00022	0,01674	95	2,26	0,04	2,78

Определено, что количественное содержание флавоноидов, в пересчете на байкалин в полиэкстракте сухом «Тиреотон» при доверительной вероятности 95% составило 53,12%. Ошибка единичного определения не превышает 5%, результаты эксперимента можно считать удовлетворительными.

Таким образом, установлен качественный и количественный состав биологически активных веществ, содержащихся в полиэкстракте сухом «Тиреотон», а также разработана методика количественного определения флавоноидов в пересчете на байкалин-стандарт, которая может быть использована для стандартизации данного объекта.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 25.05.2015г.

### ЛИТЕРАТУРА

- Архипова Э.В. Влияние экстракта *Potentilla alba* L. и комплексного средства «Тиреотон» на течение экспериментального гипотериоза: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2012. – 18 с.
- Захария А.В. Исследование лапчатки белой, как перспективного средства для лечения заболеваний щитовидной железы: Автореф. дисс... канд. биол. наук. – Львов, 1997. – 24 с.
- Золотов Ю.А. Основы аналитической химии – М., 2001. – С.252–257.
- Оленников Д.Н. Разработка технологии получения экстракта подорожника большого сухого // Химия растительного сырья. – 2006. №1. – С.49–54.
- Приходько Е.И. Лечение больных тиреотоксикозом травой пестрач белый // Врачебное дело. – 1976. – №6. – С.66–71.

### REFERENCES

- Arhipova E.V. Effect of extract of *Potentilla alba* L. and comprehensive means of “dash-tone” in the course of experimental hypothyroidism: Thesis PhD. – Ulan-Ude, 2012. – 18 p. (in Russian)
- Zaharia A.V. Research cinquefoil white as a promising agent for the treatment of thyroid diseases: Thesis PhD. – Lvov, 1997. – 24 p. (in Russian)
- Zolotov Y. Fundamentals of Analytical Chemistry. –

Moscow, 2001. – P.252-257. (in Russian)

4. *Olenicov D.N.* Development of technology for extract dry by *Plantago mayor* // *Khimiya rastitelnogo syrya*. – 2006. – №1. – P.49-54. (in Russian)

5. *Prichodko E.I.* Treatment of patients with thyrotoxicosis grass pestrach white // *Vrachebnoe delo*. – 1976. – №6. – P.66-71. (in Russian)

#### Информация об авторах:

Корнопольцева Татьяна Владимировна – к.ф.н., научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, тел. (3012) 434743, e-mail: tv-kornopol@mail.ru;  
Мондодоев Александр Гаврилович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией фармакологии, профессор кафедры медицинского факультета Бурятского государственного университета, e-mail: amonbsc@mail.ru;  
Кашченко Нина Игоревна – к.ф.н., научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований, e-mail: nink@mail.ru; Петров Евгений Васильевич – к.ф.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований, e-mail: petrov.bur@mail.ru; Архипова Эржена Владимировна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований.

#### Information About the Authors:

Kornopolseva Tatyna – PhD, senior research fellow, laboratory of medical and biological research, Federal agency Institute of General and Experimental Biology, SB RAS, 670047, Russia, Ulan-Ude, Sakhyanova str., 6, tel. (3012) 434743, e-mail: tv-kornopol@mail.ru;  
Kachenko Nina – candidate of pharmaceutical sciences, senior research fellow, laboratory of medical and biological research, Federal agency Institute of General and Experimental Biology, SB RAS, 670047, Ulan-Ude, Sakhyanova str., 6, tel. (3012) 434743, e-mail: nink@mail.ru; Petrov Evgeniy – PhD, senior research fellow, laboratory of medical and biological research, e-mail: petrov.bur@mail.ru; Arhipova Ergena – Md, PhD, senior research fellow, laboratory of medical and biological research; Mondodoev Aleksandr – MD, PhD, DSc, professor, chief of the laboratory of pharmacology Federal agency Institute of General and Experimental Biology, SB RAS; professor, department of pharmacy, medical faculty, Buryat State University, e-mail: amonbsc@mail.ru.

© ТОРОПОВА А.А., ЛЕМЗА С.В., РАЗУВАЕВА Я.Г., ГУЛЯЕВ С.М., АЖУНОВА Т.А. – 2015

УДК 615.322

### ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Анюта Алексеевна Торопова<sup>1</sup>, Сергей Васильевич Лемза<sup>1</sup>, Янина Геннадьевна Разуваева<sup>1,2</sup>, Сергей Миронович Гуляев<sup>1</sup>, Татьяна Александровна Ажунова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов;

<sup>2</sup>Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ, и.о. ректора – д.т.н., проф. Н.И. Мошин, медицинский институт, директор – д.м.н., проф. В.Е. Хитрихеев)

**Резюме.** В основе хронических повреждений печени лежит гиперинтенсификация процессов перекисного окисления липидов, с одновременным истощением эндогенной антиоксидантной системы организма. В настоящей работе исследовано влияние гиполлипидемической растительной композиции на выраженность окислительного стресса при неалкогольной жировой болезни печени. Эксперименты выполнены на 24 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar*. Показано, что введение животным исследуемой растительной композиции в дозе 50 мг/кг способствует снижению содержания малонового диальдегида на 32%, а также повышению активности каталазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в среднем в 1,5 раза и увеличению содержания восстановленного глутатиона в 1,9 раза по сравнению с контролем, что указывает на снижение окислительного стресса. Результаты исследования позволяют рассматривать фитосредство в качестве перспективного растительного средства – корректора свободнорадикальных повреждений тканей организма.

**Ключевые слова:** высокохолестериновая диета, дислиппротеидемия, печень, окислительный стресс, гиполлипидемическая растительная композиция.

### THE INFLUENCE OF VEGETABLE COMPOSITION ON OXIDATIVE STRESS IN WHITE RATS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

A.A. Toropova<sup>1</sup>, S.V. Lemza<sup>1</sup>, Y.G. Razuvaeva<sup>1,2</sup>, S.M. Gulyaev<sup>1</sup>, T.A. Azhunova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia; <sup>2</sup>Buryat State University, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** Hyperintensification of lipid peroxidation underlies different liver chronic injuries and the depletion of endogenous antioxidant system of the organism. The present paper deals with the influence of hypolipidemic plant composition on the intensity of oxidative stress in nonalcoholic fatty liver disease. Experiments have been carried out on 24 adult male *Wistar* rats. It has been shown that the administration of tested plant composition at a dose of 50 mg/kg body weight contributes to the decrease of MDA content by 32% as well as to the increase of catalase, GR, and GPx activities 1,5 times on average and 1,9 times GSH concentration compared to control that shows oxidative stress decrease. Thus, the phytocomposition under study may be considered as a promising corrector of free radical tissue injuries.

**Key words:** high fatty diet, liver, dyslipoproteidemia, oxidative stress, hypolipidemic plant composition, *Rosa L.*, *Glycyrrhiza glabra L.*, *Acorus camalus L.*, *Beta vulgaris L.*, *Crataegus sanguine Pall.*, *Malus baccata (L.) Borkh.*, *Orthosiphon stamineus Benth.*, *Linum usitatissimum L.*, *Zingiber officinale Roscoe*, *Elettaria cardamonum (L.) Maton*.

В настоящее время хронические заболевания печени являются предметом пристального внимания, так как занимают одно из ведущих мест среди причин нетрудоспособности, инвалидизации и смертности населения. Неалкогольная жировая болезнь печени выступает как наиболее значимый фактор развития ее хронических повреждений: жировой ин-

фильтрации, дислиппротеидемии, фиброза, цирроза и неалкогольного стеатогепатита.

В патогенезе неалкогольного стеатогепатита отмечается накопление триглицеридов, что повышает чувствительность печени к повреждающему действию воспалительных цитокинов, лимфокинов, митохондриальным дисфункциям и окислительному стрессу.



В настоящее время в современной медицине существует значительное количество синтетических лекарственных средств, применяемых при жировых поражениях печени. Однако их применение не всегда дает желаемый результат и довольно часто вызывает ряд побочных эффектов. В связи с этим весьма важной проблемой является поиск новых гипополипидемических лекарственных средств на основе растительного сырья, содержащих комплекс биологически активных веществ, которые обладают высоким антиоксидантным потенциалом, широким спектром действия и низкой токсичностью [8].

В соответствии с вышеизложенным, в Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН была разработана гипополипидемическая растительная композиция в состав которой вошли экстракты из: плодов *Rosa L.* (20%), корней *Glycyrrhiza glabra L.* (15%), корневищ *Acorus calamus L.* (15%), корнеплодов *Beta vulgaris L.* (11%), плодов *Crataegus sanguinea Pall.* (10%), плодов *Malus baccata (L.) Borkh.* (10%), листьев *Orthosiphon stamineus Benth.* (10%), семян *Linum usitatissimum L.* (3%), корневищ *Zingiber officinale Roscoe* (3%), плодов *Elettaria cardamomum (L.) Maton* (3%).

Ранее, авторами было показано, что исследуемое фитосредство оказывает выраженное гипохолестеринемическое и гипополипидемическое действие и высказано предположение, что этот эффект обусловлен его антиоксидантной активностью [1,2].

Целью настоящей работы явилась оценка влияния гипополипидемической растительной композиции на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус организма при экспериментальной дислипидемии.

### Материалы и методы

Исследования выполнены на 24 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar* с исходной массой 180-200 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Животные были разделены на 3 группы: интактная, контрольная, опытная. Дислипидемию (ДЛП) воспроизводили путем ежедневного введения *per os* животным контрольной и опытной групп в течение 42 дней атерогенной смеси в дозе 1 мл/100 г. Атерогенная смесь включала в себя следующие компоненты: 2% холестерин, 15% свиной жир, 10% яичный желток [13]. С 28-го дня от момента введения атерогенной смеси, животные опытной группы получали гипополипидемическое фитосредство ежедневно, в дозе 50 мг/кг в течение 14 дней. Животные контрольной и интактной групп получали эквивалентное количество воды очищенной по аналогичной схеме. Животных выводили из эксперимента под легким эфирным наркозом. Интенсивность процессов липопероксидации характеризовали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в печени [9]. Состояние антиоксидантной системы оценивали спектрофотометрически по активности каталазы [3], глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП), а также по содержанию восстановленного глутатиона (ВГ) в гомогенате печени [6,10,14].

Принадлежность исходных данных к выборке из нормальной генеральной совокупности была подтверждена методом Шапиро-Уилка. В дальнейшем статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ «Biostat-2006» с использованием t-критерия

Стьюдента. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [5].

### Результаты и обсуждение

Принято считать, что в норме активные формы кислорода (АФК) образуются лишь в небольшом количестве и устраняются с помощью ферментных и неферментных антиоксидантов, поддерживающих антиоксидантно-прооксидантный баланс в организме. В эксперименте показано, что введение атерогенной смеси животным контрольной группы в течение 42 дней вызывает развитие окислительного стресса (табл. 1).

Таблица 1

Влияние гипополипидемической растительной композиции на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы белых крыс при дислипидемии

Показатель	Группы животных		
	Интактная (Н <sub>2</sub> O), n=8	Контрольная (ДЛП+Н <sub>2</sub> O), n=8	Опытная (ДЛП+фитоэкстракт), n=8
ТБК-активные продукты, мкмоль/г ткани	5,82±0,44	10,85±1,03*	7,33±0,48#
Каталаза, мкмоль/мин/мг белка	93,34±6,53	60,82±3,34*	83,56±5,01#
ВГ, мкмоль/мг белка	34,47±2,83	14,51±1,04*	27,85±2,05#
ГР, нмоль/мин/мг белка	249,12±10,24	158,90±12,85*	231,33±20,82#
ГП, нмоль/мин/мг белка	154,71±10,05	99,07±8,61*	144,70±10,93#

Примечание: различия статистически значимы по сравнению с: \* – интактной группой; # – контрольной группой, при  $p < 0,05$ .

Так, в ткани печени отмечается увеличение содержания МДА на 46% по сравнению с интактной группой животных, что свидетельствует об активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Повышение активности перексидации липидов при ДЛП свидетельствует о нарушениях в клеточной системе антиоксидантной защиты, выражающихся в снижении уровня ВГ на 58%, активности ферментов глутатионного звена – ГП и ГР в среднем на 35%, в то время как активность каталазы снижалась в 1,5 раза по сравнению с интактными показателями. Отмеченное снижение антиоксидантного потенциала ведет к повреждению клеточных мембран, – что сказывается на активности мембраносвязанных ферментов – и дисфункции митохондрий гепатоцитов. Дисфункции митохондрий характеризуются прежде всего нарушением нормальной работы цепи переноса электронов в результате повреждения дыхательных комплексов и процессов окислительного фосфорилирования, что в конечном счете ведет к нарастанию окислительного стресса и к развитию более глубоких повреждений печени: стеатогепатита, цирроза и некроза гепатоцитов.

Установлено, что введение животным фитосредства в дозе 50 мг/кг способствует снижению содержания вторичного продукта ПОЛ мембран МДА на 32%, а также повышению активности каталазы, ГР и ГП в среднем в 1,5 раза и увеличению содержания ВГ в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой животных, что указывает на снижение окислительного стресса. По-видимому, определяющая роль в проявлении антиоксидантной и антирадикальной активности растительной композиции обусловлена наличием мощных фенольных антиоксидантов: флавоноидов, процианидина В3, галловой кислоты, (+)-катехина и др., содержащихся в плодах *Rosa* и *C. sanguinea*, как было показано П.Б. Лубсандоржиевой в условиях *in vitro* [4,12], а также за счет 6-гингероля и зингиберена, содержащихся в *Z. officinale* [7,11].

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что исследуемая растительная гипополипидемическая композиция, благодаря сбалансированному комплексу биологически активных веществ, способствует повышению антиоксидантного статуса организма, а также, проявляет антирадикальную активность (инактивирует свободные радикалы, хелатирует металлы переменной валентности, прерывает цепные реакции свободнорадикального окисления) и тем самым уменьшает выраженность окислительного стресса при экспериментальной дислипидемии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все

авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 01.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ажунова Т.А., Лемза С.В. Влияние многокомпонентного растительного средства на течение экспериментальной дислипидемии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – Т. 102. №2. – С.66-69.
2. Ажунова Т.А., Николаев С.М. Гиполипидемические и противовоспалительные свойства растительного средства «Камфора-25» // Растительные ресурсы. – 2009. – Т.45. №4. – С.105-111.
3. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С.16-19.
4. Лубсандоржиева П.Б. Содержание биологически активных веществ в некоторых растениях Забайкалья и их антиоксидантная активность // Химия растительного сырья. – 2009. – №3. – С.133-137.
5. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Шербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т.76. №1. – С.5-8.
6. Методы биохимических исследований: липидный и энергетический обмен / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л., 1982. – 272 с.
7. Мишарина Т.А. Антиоксидантные свойства эфирных масел // Прикладная биохимия и микробиология. – 2009. – Т. 45. №6. – С.710-716.
8. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний. – Улан-Удэ, 2012. – 284 с.
9. Стальная И.Д., Горишвили Т.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С.66-68.
10. Akerboom T.P.M., Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples // Methods Enzymol. – 1981. – Vol. 77. – P.373-382.
11. Badreldin H.A., Blunden G., Tanira M.O., Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research // Food and Chemical Toxicology. – 2008. – Vol. 46. – P.409-420.
12. Bahorun T., Trotin F., Pommery J., et al. Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts // Planta Med. – 1994. – Vol. 60. №4. – P.323-328.
13. Ni H.C., Li J., Jin Y., Zang H. M., Peng L. The experimental animal model of hyperlipidemia and hyperlipidemic fatty liver in rats // Chin. Pharmacol. Bull. – 2004. – Vol. 20. – P.703-708.
14. Pinto R.E., Bartley W. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and on aerobic glutathioneoxidation in rat liver homogenates // Biochem. Journal. – 1969. – Vol. 112. №1. – P.109-115.

## Информация об авторах:

Торопова Анята Алексеевна – к.б.н., научный сотрудник, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, тел. (3012) 433463, e-mail: anyuta-tor@mail.ru; Лемза Сергей Васильевич – к.б.н., старший научный сотрудник; Разуваева Янина Геннадьевна – д.б.н., старший научный сотрудник; Гуляев Сергей Миронович – к.м.н., старший научный сотрудник, Ажунова Татьяна Александровна – д.б.н., ведущий научный сотрудник.

## Information About the Authors:

Toropova Anyuta A. – PhD, scientific researcher, 670047, Ulan-Ude, Sakhiyanova str. 6, IGEB, tel. (3012) 433713, fax (3012) 433034, e-mail: anyuta-tor@mail.ru; Lemza Sergey V. – PhD, senior scientific researcher; Razuvaeva Yanina G. – PhD, DSc, senior scientific researcher; Gulyaev Sergey M. – MD, PhD, senior scientific researcher; Azhunova Tatyana A. – PhD, DSc, senior scientific researcher

## REFERENCES

1. Azhunova T.A., Lemza S.V. Influence of multicomponent plant remedy on the course of experimental dyslipoproteinemia // Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2015. – Vol. 102. №2. – P.66-69. (in Russian)
2. Azhunova T.A., Nikolaev S.M. Hypolipidemic and anti-inflammatory properties of plant remedy «Kamfora-25» // Rastitel'nye resursy. – 2009. – Vol. 45. №4. – P.105-111. (in Russian)
3. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. Methods for determining the activity of catalase // Laboratornoe delo. – 1988. – №1. – P.16-19. (in Russian)
4. Lubsandorzhiyeva P.B. The content of biologically active substances in some Transbaikalian plants and their antioxidant activity // Khimiya rastitel'nogo syr'ya. – 2009. – №3. – P.133-137. (in Russian)
5. Maiboroda A.A., Kalyagin A.N., Zobnin Yu.V., Scherbatikh A.V. Modern approaches to preparation of original article for scientific journal of the medical and biologic orientation in a view of the concept «Evidence-Based Medicine» // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2008. – Vol. 76. №1. – P.5-8. (in Russian)
6. Methods of biochemical researches: lipid and energy metabolism / Ed. M.I. Prokhorova. – Leningrad, 1982. – 271 p. (in Russian)
7. Misharina T.A. Antioxidant properties of essential oils // Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. – 2009. – Vol. 45. №6. – P.710-716. (in Russian)
8. Nikolaev S.M. Pharmacotherapy and phytopharmacoprophylaxis of diseases. – Ulan-Ude, 2012. – 284 p. (in Russian)
9. Stal'naya I.D., Gorishvili T.D. Method for determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. – Moscow: Meditsina, 1977. – P.66-68. (in Russian)
10. Akerboom T.P.M., Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples // Methods Enzymol. – 1981. – Vol. 77. – P.373-382.
11. Badreldin H.A., Blunden G., Tanira M.O., Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research // Food and Chemical Toxicology. – 2008. – Vol. 46. – P.409-420.
12. Bahorun T., Trotin F., Pommery J., et al. Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts // Planta Med. – 1994. – Vol. 60. №4. – P.323-328.
13. Ni H.C., Li J., Jin Y., Zang H. M., Peng L. The experimental animal model of hyperlipidemia and hyperlipidemic fatty liver in rats // Chin. Pharmacol. Bull. – 2004. – Vol. 20. – P.703-708.
14. Pinto R.E., Bartley W. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and on aerobic glutathioneoxidation in rat liver homogenates // Biochem. Journal. – 1969. – Vol. 112. №1. – P.109-115.

## ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА СЕРПУХИ ВАСИЛЬКОВОЙ

Иван Владимирович Свиридов, Валентина Бимбаевна Хобракова, Лариса Николаевна Шантанова  
(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

**Резюме.** В опытах на мышах линии СВА установлена иммуномодулирующая активность сухого экстракта серпухи васильковой в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа при экспериментальной азатиоприновой иммунодепрессии. Показано, что испытуемое средство способно ослаблять супрессивное действие цитостатика азатиоприна на антителогенез и клеточно-опосредованную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, что выражается в повышении числа антителообразующих клеток и индекса реакции ГЗТ по сравнению с уровнем супрессии.

**Ключевые слова:** сухой экстракт серпухи васильковой, иммунокоррекция, адаптоген, фитоекдистероиды, азатиоприн.

THE IMMUNOCORRECTING EFFECT OF THE DRY EXTRACT FROM *SERRATULA CENTAUROIDES* (L.)

I.V. Sviridov, V.B. Khobrakova, L.N. Shantanova  
(Institute of the General and Experimental Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** The immune modulatory activity of the dry extract isolated from the aerial part of *Serratula centauroides* (L.) has been established in experiments on the CBA mice in respect of cellular and humoral immune response at immune suppression caused by azathioprine. The introduction of test extract to mice increased the number of the antibody forming cells and the index of hypersensitivity of slow type compared with the level of suppression.

**Key words:** the dry extract from *Serratula centauroides*, immunotherapy, adaptogen phytoecdysteroids, azathioprine.

Проблема лечения и профилактики иммунодефицитных состояний является одной из актуальных проблем современной медицины. Это связано с распространением вторичной иммунной недостаточности при острой и хронической вирусной и бактериальной инфекции, связанным с ней атипичным клиническим течением инфекционно-воспалительного процесса [6,12]. В связи с этим перспективным направлением является разработка новых эффективных иммунокорректирующих лекарственных средств. Иммунокорректирующими могут быть как вещества белковой природы, так и средства синтетического и природного происхождения. Перспективным представляется поиск новых эффективных, малотоксичных иммуномодуляторов растительного происхождения, действующих на организм всем комплексом содержащихся в них биологически активных веществ (БАВ). Таковыми являются адаптогенные лекарственные средства, выделенные из растений.

Объектом настоящего исследования явился сухой экстракт серпухи васильковой – *Serratula centauroides* (L.). Данное растение широко распространено в России – Средней и Восточной Сибири (Красноярский край, Хакасия, Тува, Бурятия, Иркутская и Читинская области), Монголии (за исключением юго-западных аймаков), встречается в Северо-Восточном Китае [4]. Исследователями последних лет в надземных и подземных органах данного растения обнаружены фитоекдистероиды (витикостерон Е, 20-гидроксиэкдизон, интегристерон) [3,4,5] – большой класс полигидроксилированных стероидных соединений, обладающих высокой биологической активностью, в том числе, иммуномодулирующими свойствами [1,2,7,11].

Целью работы явилось определение иммунокорректирующих свойств сухого экстракта серпухи васильковой (*Serratula centauroides* L.) при экспериментальной иммуносупрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном.

## Материалы и методы

Эксперименты проведены на мышах самцах линии СВА массой 18-20 г. Действие исследуемого средства было изучено на животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном, который вводили контрольной группе животных в дозе 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Сухой экстракт серпухи васильковой (СЭСВ) вводили опытной группе животных на фоне введения азатиоприна в экспериментально-терапевтической

дозе 100 мг/кг. Исследуемое средство вводили перорально ежедневно в течение 14 дней. Интактная группа животных получала воду очищенную по аналогичной схеме.

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по А.Д. Cunningham (1965) [14].

Мышей иммунизировали внутрибрюшинно эритроцитами барана (ЭБ) в дозе  $2 \times 10^8$  клеток/мышь. Величину иммунного ответа оценивали по числу АОК на селезенку и на  $10^6$  клеток с ядрами на 5-е сутки после иммунизации.

Состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ [13]. Мышей сенсибилизировали внутрибрюшинным введением 0,1% взвеси ЭБ в физиологическом растворе. На 4-е сутки под подошвенный апоневроз задней лапки вводили разрешающую дозу антигена – 50 мкл 50% взвеси ЭБ. В контралатеральную лапку инъецировали физиологический раствор в том же объеме. Оценку реакции ГЗТ проводили спустя 24 часа по разнице массы опытной и контрольной лапок.

Значимость различий между указанными параметрами среди опытной и контрольной групп животных оценивали с помощью непараметрического критерия U Манна-Уитни. Различия считали значимыми при вероятности 95% ( $p \leq 0,05$ ) [8].

## Результаты и обсуждение

На основании полученных данных выявлена эффективность экстракта серпухи васильковой по отношению к реакции гуморального звена иммунного ответа при иммунодепрессии, вызванной введением азатиоприна. Исследуемое средство способно ослаблять супрессивное действие цитостатика на антителогенез, что выражается в увеличении

Таблица 1  
Влияние сухого экстракта, полученного из серпухи васильковой, на антителообразование

Группы животных	Абсолютное число АОК на селезенку	Число АОК на $10^6$ спленоцитов
Интактная (n=8)	66591±4997	166,08±12,92
Контрольная (Азатиоприн) (n=8)	40717±3387	99,76±8,85
Опытная (Азатиоприн+СЭСВ) (n=8)	91178±7552*	185,76±17,84*

Примечание: здесь и далее n – количество животных в группе, \* означает, что разница существенна ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контролем.



абсолютного и относительного числа АОК по сравнению с данными в контрольной группе животных. В частности, в опытной группе отмечали увеличение абсолютного и относительного числа АОК соответственно в 2,24 и 1,86 раза по сравнению с контролем (табл. 1).

Таблица 2  
Влияние сухого экстракта, полученного из серпухи васильковой, на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа

Группы животных	Индекс реакции ГЗТ, %
Интakтная (n=8)	32,42±3,18
Контрольная (Азатиоприн) (n=8)	19,77±1,40
Опытная (Азатиоприн+ СЭСВ) (n=8)	32,88±2,73*

При исследовании влияния экстракта серпухи васильковой на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что испытуемое средство восстанавливает индекс данной реакции (ИР ГЗТ) в условиях азатиоприновой иммуносупрессии. При введении испытуемого средства на фоне иммунодепрессии наблюдали увеличение ИР ГЗТ в 1,66 раза по сравнению с контролем (табл. 2).

Эффективность исследуемого экстракта, по-видимому, обусловлена содержанием в нем фитостероидов, обладающих выраженным иммуномодулирующими свойствами [1,2,7,11]. Полученные нами данные подтверждают результаты исследований Н.В. Пуноговой (2009) по оценке иммуно-

модулирующих свойств фитостероидов, выделенных из серпухи венценовой *Serratula coronata* (L.). В данной работе установлено их стимулирующее действие на гуморальное и клеточное звенья иммунитета, а именно, повышение уровня лизоцима *in vitro* на 56%, увеличение ферментативной активности сывороточного лизоцима в 7,3 раза, увеличение фагоцитарного индекса в 1,6 раза [9]. В исследованиях Е.Н. Репиной (2007) также выявлено их стимулирующее влияние на фагоцитоз, в частности, повышение фагоцитарной активности клеток крови от 8 до 36% и повышение количества захваченных объектов фагоцитоза от 19 до 80% [10].

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что сухой экстракт серпухи васильковой является эффективным иммунокорректирующим средством, что аргументирует перспективность данного вида растительного сырья для получения новых иммуномодуляторов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 19.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ахрем А.А., Ковганко Н.В. Экдистероиды: химия и биологическая активность. – Минск, 1989. – 327 с.
- Володин В.В. Физиологическая активность фитостероидов и перспективы их использования в клинике // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы X междунар. съезда Фитофарм. – СПб., 2006. – С.43-52.
- Володина С.О., Володин В.В., Горовой П.Г., Ткаченко К.Г. Экдистероиды растений Урала, Кавказа, российского Дальнего Востока и Китая (выборочный скрининг) // *Turczaninowia* – 2012. – Т. 15. №4. – С.58-75.
- Воробьева А.Н. Таксономия и фитостероиды дальневосточных видов родов *Stemmacantha* Cass., *Serratula* L. и *Saussurea* Dc. (Asteraceae): Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Владивосток, 2004. – 31 с.
- Воробьева А.Н. Фитостероиды *Serratula centauroides* // Химия природных соединений. – 2005. – №1. – С.85-86.
- Ильина Н.И. Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИДС). Протоколы диагностики и лечения // Аллергия, астма и клин. иммунология. – 2000. – № 1. – С.31-33.
- Кузьмицкий Б.Б., Голубева М.Б., Конопля Н.А. и др. Новые перспективы в поиске иммуномодуляторов среди соединений стероидной структуры // Фармакология и токсикология. – 1990. – №3. – С.20-22.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. – М., 1990. – С.352.
- Пуногова Н.В. Фармакологические свойства экдистероидсодержащей субстанции «Экдистерон-80», полученной из серпухи венценовой (*Serratula coronata* L.): Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Ярославль, 2009. – 17 с.
- Репина Е.Н. Функциональное состояние лейкоцитов крови лабораторных животных при экспериментальной анемии и влиянии фитостероидов *Serratula coronata* L.: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Ярославль, 2007. – 16 с.
- Сахибов А.Д., Сыров В.Н., Усманова А.С., Абакумова О.Ю. Экспериментальный анализ иммуотропного действия фитостероидов // Доклады АН Узбекской ССР. – 1989. – Т. 6. – С.5-57.
- Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Пинегин Б.В., Ильина Н.И. Иммунодефициты: принципы диагностики и лечения: Пособие для врачей. – М.: Фармарус принт, 2006. – 20 с.
- Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 80 с.
- Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // *Nature*. – 1965. – Vol. 207. №5001. – P.1106-1107.

## REFERENCES

- Akhrem A.A., Kovgancko N.V. Ecdysteroids: Chemical and biological activity. – Minsk, 1989. – 327 p. (in Russian)
- Volodin V.V. Physiological Activity of phytoecdysteroids and prospects of their use in the clinic // Actual problems of creating new drugs of natural origin: Materials X Intern. Congress Phytopharm. – St. Petersburg, 2006. – P.43-52. (in Russian)
- Volodina S.O., Volodin V.V., Gorovoi P.G., Tkachenko K.G. Ecdysteroids of plants of the Urals, Caucasus, Russian far East, and China (selective screening) // *Turczaninowia* – 2012. – Vol. 15. №4. – P.58-75. (in Russian)
- Vorob'eva A.N. Taxonomy and phytoecdysteroids Far Eastern species of the genera *Stemmacantha* Cass., *Serratula* L. and *Saussurea* Dc. (Asteraceae): Thesis PhD (Biology). – Vladivostok, 2004. – 31 p. (in Russian)
- Vorob'eva A.N. Phytoecdysteroids of *Serratula centauroides* // *Khimia prirodnikh soedinenij*. – 2005. – №1. – P.85-86. (in Russian)
- Il'ina N.I. Secondary immunodeficiency (MAS). Diagnosis and treatment protocols // *Allergiya, Asthma i Klinicheskaja Immunologiya*. – 2000. – №1. – P.31-33. (in Russian)
- Kuz'mitskii B.B., Golubeva M.B., Konoplya N.A., et al. New perspectives in search of immunomodulators include compounds of steroid structure // *Farmacologiya i Toksikologiya*. – 1990. – №3. – P.20-22. (in Russian)
- Lakin G.F. Biometriya. – Moscow, 1990. – 352 p. (in Russian)
- Punegova N.V. The pharmacological properties of ecdysteroid substance "Ecdysterone-80" obtained from *Serratula coronata* (L.): Thesis PhD (Pharmacy). – Yaroslavl, 2009. – 17 p. (in Russian)
- Repina E.N. Functional state of white blood cells in laboratory animals at an experimental anemia and influence of phytoecdysteroids from *Serratula coronata* L.: Thesis PhD (Biology). – Yaroslavl, 2007. – 16 p. (in Russian)
- Sakhibov A.D., Syrov V.N., Usmanova A.S., Abakumova O.Yu. Experimental analysis of immunotropic action of phytoecdysteroids // *Doklady Akademii Nauk Uzbekskoj SSR*. – 1989. – Vol. 6. – P.5-57. (in Russian)
- Setdikova N.Kh., Latysheva T.V., Pinegin B.V., Il'ina N.I. Immunodeficiencies: principles of diagnosis and treatment: Manual for physicians. – Moscow: Farmarus print, 2006. – 20 p. (in Russian)
- Khabriev R.U. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. – Moscow, 2005. – 80 p. (in Russian)
- Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // *Nature*. – 1965. – Vol. 207. №5001. – P.1106-1107.

#### Информация об авторах:

Свиридов Иван Владимирович – аспирант лаборатории безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, e-mail: goodvin90@rambler.ru; Хобракова Валентина Бимбаевна – старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, д.б.н., доцент, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, тел. (3012) 434743, факс 433034, e-mail: val0808@mail.ru; Шантанова Лариса Николаевна – заведующий лабораторией безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, д.б.н., профессор, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, тел. (3012) 433713, e-mail: shantanova@mail.ru.

#### Information About the Authors:

Sviridov Ivan Vladimirovich – postgraduate student of the Laboratory of Safety of biologically active substances of the Institute of General and Experimental Biology Siberian Division, Russian Academy of Sciences, e-mail: goodvin90@rambler.ru; Khobrakova Valentina Bimbaevna – Senior staff scientist of the laboratory of experimental pharmacology of the Institute of General and Experimental Biology, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, PhD, associate professor, Russia, 670047, Ulan-Ude, Sahyanovoi St., 6; tel.: (3012) 434743, fax (3012) 433034, e-mail: val0808@mail.ru; Shantanova Larisa Nikolaevna – Head of the laboratory of safety of biologically active substances of the Institute of General and Experimental Biology Siberian Division, Russian Academy of Sciences, PhD, professor, 670047, Russia, 670047, Ulan-Ude, Sahyanovoi St., 6; tel (3012) 433713, e-mail: shantanova@mail.ru.

© БАТУЕВА Ю.А., ТОРОПОВА А.А., МОНДОДОВЕВ А.Г., ШАНТАНОВА Л.Н. – 2015  
УДК 615.322

### МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ И АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ЛИТОФИТ» В ТЕСТ-СИСТЕМАХ *IN VITRO*

Юлия Александровна Батуева, Анята Алексеевна Торопова,  
Александр Гаврилович Мондодоев, Лариса Николаевна Шантанова

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

**Резюме.** Патологические состояния сопровождаются интенсификацией процессов свободнорадикального окисления биомолекул, в связи с этим актуальным является определение антиокислительных свойств лекарственных средств. В работе проведено исследование мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности комплексного растительного средства «Литофит» в форме экстракта сухого в условиях *in vitro*. Установлено, что испытуемое фитосредство обладает выраженной мембраностабилизирующей активностью в условиях перекисного и осмотического повреждения эритроцитов. Определено выраженное антирадикальное действие фитоэкстракта в отношении DPPH<sup>•</sup> (IC<sub>50</sub> = 49,1 мкг/мл) и ABTS<sup>•+</sup> (IC<sub>50</sub> = 6,5 мкг/мл) радикалов, а также высокая способность к хелатированию ионов Fe<sup>2+</sup> (IC<sub>50</sub> = 773,0 мкг/мл), связыванию супероксидного анион-радикала и молекул оксида азота. Выявленная активность «Литофита» обусловлена высоким содержанием в его составе соединений фенольной природы, фенол-карбоновых кислот, дубильных веществ и аскорбиновой кислоты.

**Ключевые слова:** комплексное растительное средство «Литофит», *Orthosiphon stamineus*, *Rubia cordifolia*, *Polygonum aviculare*, антиоксидантная активность, перекисный гемолиз, осмотический гемолиз, Fe<sup>2+</sup>, DPPH<sup>•</sup>, ABTS<sup>•+</sup>, супероксид анион-радикал, оксид азота.

### MEMBRANE STABILITY AND ANTIOXIDANT EFFECT OF COMPLEX PLANT REMEDY «LITHOPHYT» IN TEST-SYSTEMS *IN VITRO*

Y.A. Batueva, A.A. Toropova, A.G. Mondodoev, L.N. Shantanova  
(Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** Pathological conditions are accompanied by an intensification of free radical oxidation of biomolecules. In this connection antioxidant properties of medicinal remedies are relevant. The antioxidant and membrane stabilizing activity of the complex plant remedy «Lithophyt» was investigated *in vitro*. It has been found that the tested remedy has the expressed membrane stabilizing activity in terms of peroxide and osmotic damage of erythrocytes. It has been demonstrated the expressed antiradical effect on free DPPH<sup>•</sup> (IC<sub>50</sub> = 49,1 mg/ml) and ABTS<sup>•+</sup> (IC<sub>50</sub> = 6,5 mg/ml) radicals, high ability to chelating of Fe<sup>2+</sup> ions (IC<sub>50</sub> = 773,0 mg/ml) and binding of the superoxide-radical and nitrogen oxide. The revealed activity of «Lithophyt» is conditioned, probably, due to the high content of phenolic compounds, phenolic acids, tannins and ascorbic acid.

**Key words:** complex plant remedy «Lithophyt», *Orthosiphon stamineus*, *Rubia cordifolia*, *Polygonum aviculare*, antioxidant activity, peroxide hemolysis, osmotic hemolysis, Fe<sup>2+</sup>, DPPH<sup>•</sup>, ABTS<sup>•+</sup>, superoxide-radical, nitrogen oxide.

На сегодняшний момент накоплен фактический материал о взаимосвязи развития многих патологических состояний с интенсивностью процессов свободнорадикального окисления (СРО) биомолекул. СРО является метаболическим процессом, протекающим в организме в условиях физиологической нормы, и уровень его интенсивности поддерживается за счет функционирования согласованной системы антиоксидантной защиты организма. Однако дисбаланс между активностью антиоксидантной и прооксидантной систем вызывает развитие оксидативного стресса, являющегося одним из ведущих этиологических факторов в развитии патологических процессов, таких как нейродегенеративные, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания мочевыделительной системы, в том числе мочекаменной болезни [2,3,14].

На основании этого, актуальным является разработка нефропротективных средств на основе растительного сырья, обладающих широким спектром действия и низкой токсичностью, вызывающих снижение интенсивности процессов радикального окисления и ингибирования перекисидации липидов за счет содержания комплекса биологически активных веществ [2,6].

В Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН разработано нефропротекторное растительное средство, в состав которой вошли экстракты сухие из: листьев *Orthosiphon stamineus* Benth. (50%), корни и корневища *Rubia cordifolia* L. (25%) и трава *Polygonum aviculare* L. (25%). Ранее проведенные исследования показали, что сухие экстракты *O. stamineus* и *P. aviculare* проявляют выраженную антиокси-

дантную активность [8,12,15].

**Целью настоящего исследования** явилось определение мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностей растительного средства «Литофит» в тест-системах *in vitro*.

### Материалы и методы

Мембраностабилизирующую активность растительного средства «Литофит» оценивали с использованием метода иницирующего перекисное и осмотическое повреждение мембран эритроцитов донорской крови [4]. Перекисный гемолиз вызывали реактивом Фентона, компоненты которого были использованы в минимальных концентрациях, вызывающих 100% лизис эритроцитов:  $Fe_2SO_4 \cdot 7H_2O$  – 0,01 мг/мл (в пересчете на 100% раствор перекиси водорода). Для получения осмотического гемолиза к суспензии эритроцитов добавляли равный объем дистиллированной воды. «Литофит» исследовали в концентрациях 0,0054; 0,054; 0,54 и 5,36 мг/мл. Мембраностабилизирующее действие комплексного фитосредства оценивали в процентах по отношению к показателям в контроле (без добавления фитосредства в инкубационную среду). Рассчитывали концентрацию исследуемого растительного средства ингибирующую перекисный и осмотический гемолиз на 50% ( $IC_{50}$ ).

$Fe^{2+}$ -хелатирующую активность испытываемого средства оценивали с использованием о-фенантролинового метода [7]. Антирадикальную активность определяли с использованием стабильных радикалов DPPH• и ABTS•• [13]; инактивацию супероксидных анион-радикалов ( $O_2^{\cdot-}$ ) – в ферментативной системе феназинметосульфат / NADH. [10]; степень связывания молекул NO – нитропруссидным методом [11]. В качестве веществ-сравнения были использованы кверцетин (*Fluka*), кофейная и аскорбиновая кислоты (*Sigma Aldrich*). Используемые в работе реактивы были аналитического качества. Значения полученных результатов выражали через концентрацию исследуемых средств, необходимую для связывания 50% реактивных частиц в инкубационной среде ( $IC_{50}$ ).

Обработку данных проводили с применением пакета программ Advanced Grapher ver. 2.11 (Alentum Software Inc.), статистический анализ полученных результатов – согласно рекомендациям К. Дёрффель [1].

### Результаты и обсуждение

В исследованиях установлено, что комплексное растительное средство «Литофит» способствует стабилизации мембран эритроцитов доноров при перекисном и осмотическом гемолизе в условиях *in vitro* (табл.1). Наиболее выраженное мембраностабилизирующее действие исследуемое фитосредство проявляет в концентрации 5360,0 мг/мл, при которой отмечается снижение повреждения биологических мембран на 87,0 и 94,4% соответственно относительно контроля. При этом  $IC_{50}$  фитосредства «Литофит» для перекисного гемолиза составляет 207,0 мг/мл, а для осмотического – 120,0 мг/мл. Установленная мембранопротекторная активность исследуемого фитосредства обусловлена наличием тритерпеновых сапонинов и флавоноидов (кверцетин и кемпферол) содержащихся в *O. stamineus* и *P. aviculare* [9,12,15].

Таблица 1

Влияние комплексного растительного средства «Литофит» на процессы перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов в модельной системе

Условия опыта	«Литофит», мг/мл	Ингибирование гемолиза, % от контроля	
		Перекисный	Осмотический
(Eг/м+«Литофит»)	5360,0	87,0±4,27	94,4±4,84
	536,0	77,1±4,54	91,1±5,17
	53,6	18,7±1,31	28,2±1,45
	5,4	13,2±1,10	30,9±1,72
	$IC_{50}$ , мг/мл	207,0±10,51	120,0±5,93

Известно, что свободные радикалы, образующиеся в ходе реакции Фентона (перекисный гемолиз), вызывают интенсификацию свободнорадикальных процессов, с последующим перекисным окислением липидов клеточных мембран и, как следствие, лизисом клеток. В связи с этим, можно предположить, что мембраностабилизирующее действие испытываемого растительного средства «Литофит» осуществляется, вероятно, за счет снижения интенсивности свободнорадикальных реакций. Указанный механизм подтвержден в серии экспериментов *in vitro*. В частности, показано, что комплексное растительное средство оказывает выраженную хелатирующую активность в отношении металла переменной валентности –  $Fe^{2+}$  ( $IC_{50}$  = 773,0 мг/мл), превышающую таковую кверцетина ( $IC_{50}$  > 5000 мг/мл) и кофейной кислоты ( $IC_{50}$  > 5000 мг/мл) (табл. 2).

Установлено, что исследуемое фитосредство проявляет высокую антирадикальную активность, заключающуюся в нейтрализации DPPH• радикала ( $IC_{50}$  = 49,1 мг/мл) (табл. 2).

Таблица 2

Антиоксидантная и антирадикальная активность комплексного растительного средства «Литофит» в модельных системах,  $IC_{50}$  мг/мл

Объект	$Fe^{2+}$	DPPH•-метод	ABTS••-метод	$O_2^{\cdot-}$	NO
«Литофит»	773,0±22,07	49,1±2,73	6,5±0,19	80,2±3,11	227,0±10,23
Кверцетин <sup>a</sup>	>5000	8,2±0,14	5,1±0,21	31,1±2,01	135,1±5,47
Кофейная кислота <sup>a</sup>	>5000	10,8±0,37	1,5±0,10	6,7±0,31	263,0±7,54
Аскорбиновая кислота <sup>a</sup>	120,1±7,56	5,2±0,24	2,1±0,13	121,0±3,62	987,1±10,17

Примечания: DPPH•-метод – антирадикальная активность в отношении радикала DPPH•; ABTS••-метод – антирадикальная активность в отношении катион-радикала ABTS••;  $Fe^{2+}$  –  $Fe^{2+}$ -хелатирующая активность,  $O_2^{\cdot-}$  – связывание супероксид-анион радикала, NO – связывание молекул оксида азота (II), <sup>a</sup> – вещество сравнения.

В эксперименте показано, что «Литофит» обладает выраженной активностью в отношении инактивации/связывания катион-радикала ABTS•• ( $IC_{50}$  = 6,5 мг/мл), сопоставимой с таковой препарата сравнения кверцетином ( $IC_{50}$  = 5,1 мг/мл). Антирадикальное действие фитосредства обусловлено наличием полифенольных соединений и фенолкарбоновых кислот (кофейная, феруловая, изоферуловая), содержащихся в *P. aviculare* [9,12].

В тест-системах выявлена выраженная нейтрализующая способность исследуемого фитосредства в отношении супероксидного анион-радикала ( $O_2^{\cdot-}$ ) и молекул NO. При этом антиоксидантная активность «Литофита» ( $IC_{50}^{O_2^{\cdot-}}$  = 80,2 мг/мл;  $IC_{50}^{NO}$  = 227,0 мг/мл) в отношении активных форм кислорода сопоставима с таковой веществ сравнения – аскорбиновой ( $IC_{50}^{O_2^{\cdot-}}$  = 121,0 мг/мл) и кофейной ( $IC_{50}^{NO}$  = 263,0 мг/мл) кислотами.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что «Литофит» оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие, проявляет высокую  $Fe^{2+}$ -хелатирующую и антиоксидантную активность, защищая от повреждающего действия свободных радикалов фосфолипиды мембран клеток, снижая интенсификацию свободнорадикальных реакций и предотвращая развитие перекисного окисления липидов биологических мембран. Указанный эффект комплексного растительного средства «Литофит», вероятно, обусловлен высоким содержанием в его составе эффективных антиоксидантов и их синергистов: флавоноидов (авикулярин, рутин, гиперозид, гликозиды кемпферола, рамнетина, лютеолина), дубильных веществ, фенолкарбоновых кислот (кофейная, хлорогеновая), аскорбиновой кислоты, полисахаридов содержащиеся в *P. aviculare*, *O. stamineus* и антрахинонов – *R. cordifolia* [5,9,12,15]. Результаты проведенных исследований дают основание рассматривать «Литофит» в качестве потенциального фитокооректора заболочений мочевыделительной системы, обладающего высоким антиоксидантным потенциалом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и ди-



зайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не

получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 02.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дерффель К. Статистика в аналитической химии. – М.: Мир, 1994. – 98 с.
2. Жариков А.Ю., Талалаева О.С., Зверев Я.Ф. и др. Роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза // Нефрология. – 2010. – Т. 14. №4. – С.53-58.
3. Зенков Н.К. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. – М., 2001. – 28 с.
4. Ковалев И.Е., Данилова Н.П., Андронати С.А. Влияние эноmelанина на гемолиз эритроцитов, вызываемый свободнорадикальными реакциями и другим факторами // Фармакология и токсикология. – 1986. – №4. – С.89-91.
5. Лубсандоржиева П.Б., Балдандоржиева М.В. Антиоксидантная активность растительного средства и его компонентов *in vitro* // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т. 86. №4. – С.202-204.
6. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний. – Улан-Удэ, 2012. – 284 с.
7. Оленников Д.Н., Зилфикаров И.Н., Торопова А.А., Ибрагимов Т.А. Химический состав сока каллизии душистой (*Callisia fragrans* Wood.) и его антиоксидантная активность (*in vitro*) // Химия растительного сырья. – 2008. – №4. – С.95-100.
8. Торопова А.А., Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. и др. Исследование антиоксидантной активности средства «Нефрофит» и его компонентов в модельных системах *in vitro* // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – Т. 73. №3. – С.261-263.
9. Формазюк В.И. Энциклопедия пищевых лекарственных растений: культурные и дикорастущие растения в практической медицине. – Киев, 2003. – 792 с.
10. Chen A.-S., Taguchi T., Sakai K., et al. Antioxidant activities of chitinose and chitinose // Biol. Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 26. №9. – P.1326-1330.
11. Govindarajan R., Rastogi S., Vijayakumar M. Studies on the antioxidant activities of *Desmodium gagicum* // Biol. Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 26. №10. – P.1424-1427.
12. Hsu C.Y. Antioxidant activity of extract from *Polygonum aviculare* L. / Biol. Res. – 2006. – Vol. 39. №2. – P.281-288.
13. Sun T., Powers J.R., Tang J. Evaluation of the antioxidant activity of asparagus, broccoli and their juices // Food Chemistry. – 2007. – Vol. 105. – P.101-106.
14. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2007. – Vol. 39. №1. – P.44-84.
15. Yam M.F., Lim C.P., Ang L.F., et al. Antioxidant and toxicity studies of 50% methanolic extract of *Orthosiphon stamineus* Benth // BioMed Research International. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID: 351602.

## Информация об авторах:

Батуева Юлия Александровна – аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии, Торопова Анята Алексеевна – к.б.н., научный сотрудник, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, тел. (3012) 433713, e-mail: anyuta-tor@mail.ru; Мондодоев Александр Гаврилович – д.б.н., заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии ИОЭБ СО РАН; Шантанова Лариса Николаевна – д.б.н., заведующий лабораторией безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН.

## Information About the Authors:

Batueva Yuliya A. – PhD student Laboratory of Experimental Pharmacology; Toropova Anyuta A. – PhD, scientific researcher, 670047, Ulan-Ude, Sakhiyanova str. 6, IGEB, tel. (3012) 433713, fax (3012) 433034, e-mail: anyuta-tor@mail.ru; Mondodoev Alexander G. – PhD, DSc, head of the Laboratory of Experimental Pharmacology IGEB SB RAS; Shantanova Larisa N. – PhD, DSc, head of the laboratory safety of biologically active substances IGEB SB RAS.

## REFERENCES

1. Derffel' K. Statistics in analytical chemistry. – Moscow: Mir, 1994. – 98 p. (in Russian)
2. Zharikov A.Yu., Talalaeva O.S., Zverev Ya.F., et al. The role of antioxidant therapy in pharmacological correction of experimental nephrolithiasis // Nefrologiya. – 2010. – Vol. 14. №4. – P.53-58. (in Russian)
3. Zenkov N.K. Oxidative stress: the biochemical and pathophysiological aspects. – Moscow, 2001. – 28 p. (in Russian)
4. Kovalev I.E., Danilova N.P., Andronati S.A. Influence of enomelanina to hemolysis caused by free radical reactions, and other factors // Farmakologiya i toksikologiya. – 1986. – №4. – P.89-91. (in Russian)
5. Lubsandorzhieva P.B., Baldandorzhieva M.V. The antioxidant activity of plant equipment and its components *in vitro* // Byulleten VSNTs SO RAMN. – 2012. – Vol. 86. №4. – P.202-204. (in Russian)
6. Nikolaev S.M. Pharmacotherapy and phytopharmacoprophylaxis of diseases. – Ulan-Ude, 2012. – 284 p. (in Russian)
7. Olennikov D.N., Zilfikarov I.N., Toropova A.A., Ibragimov T.A. The chemical composition of *Callisia fragrans* Wood. and its antioxidant activity (*in vitro*) // Khimiya rastitel'nogo syr'ya. – 2008. – №4. – P.95-100. (in Russian)
8. Toropova A.A., Olennikov D.N., Tankhaeva L.M., et al. Investigation of antioxidant activity means "Nephrophyt" and its components in model *in vitro* systems // Byulleten VSNTs SO RAMN. – 2010. – Vol. 73. №3. – P.261-263. (in Russian)
9. Formazyuk V.I. Food Encyclopedia of medicinal plants: cultivated and wild plants in practical medicine. – Kiev, 2003. – 792 p. (in Russian)
10. Chen A.-S., Taguchi T., Sakai K., et al. Antioxidant activities of chitinose and chitinose // Biol. Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 26. №9. – P.1326-1330.
11. Govindarajan R., Rastogi S., Vijayakumar M. Studies on the antioxidant activities of *Desmodium gagicum* // Biol. Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 26. №10. – P.1424-1427.
12. Hsu C.Y. Antioxidant activity of extract from *Polygonum aviculare* L. / Biol. Res. – 2006. – Vol. 39. №2. – P.281-288.
13. Sun T., Powers J.R., Tang J. Evaluation of the antioxidant activity of asparagus, broccoli and their juices // Food Chemistry. – 2007. – Vol. 105. – P.101-106.
14. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2007. – Vol. 39. №1. – P.44-84.
15. Yam M.F., Lim C.P., Ang L.F., et al. Antioxidant and toxicity studies of 50% methanolic extract of *Orthosiphon stamineus* Benth // BioMed Research International. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID: 351602.

## СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА *SOLIDAGO DAURICA KITAG.* ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА

Елена Геннадьевна Горячкина<sup>1</sup>, Любовь Виссарионовна Дударева<sup>2</sup>,  
Максим Владимирович Буинов<sup>1</sup>, Галина Михайловна Федосеева<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакогнозии и ботаники, зав. – д.ф.н. В.М. Минович; <sup>2</sup>Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН, Иркутск, директор – д.б.н., проф. В.К. Войников)

**Резюме.** Изучен качественный состав эфирного масла, выделенного из цветков *Solidago daurica Kitag.*, произрастающего на территории Иркутской области. Методом газо-хромато-масс-спектрометрии выделено 44 компонента, из которых 42 идентифицировано. В качестве ценных компонентов выделены сесквитерпены – humulen-(v1) (11,36%),  $\delta$ -cadinene, (+) (6,55%), бициклические монотерпены – bornylacetate (6,05%), 3-carene (5,65%), а также моноциклический терпен limonene (8,37%).

**Ключевые слова:** *Solidago daurica Kitag.*, эфирное масло, Иркутская область.

#### COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL *SOLIDAGO DAHURICA KITAG.* EAST-SIBERIAN REGION

E.G. Goryachkina<sup>1</sup>, L.V. Dudareva<sup>2</sup>, M.V. Buinov<sup>1</sup>, G.M. Fedoseeva<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry, Irkutsk, Russia)

**Summary.** The qualitative composition of essential oils extracted from flowers *Solidago daurica Kitag.*, Which grows in the Irkutsk region. The method of gas chromatography-mass spectrometry allocated 44 components, of which 42 were identified. As components of sesquiterpenes – humulen-(v1) (11,36%),  $\delta$ -cadinene, (+) (6,55%), bicyclic monoterpenes – bornylacetate (6,05%), 3-carene (5,65 %), and a monocyclic terpene limonene (8,37%).

**Key words:** *Solidago daurica Kitag.*, essential oil, Irkutsk region.

Эфирное масло входит в состав биологически активных веществ (БАВ) представителей семейства астровых. Ценные компоненты эфирного масла обеспечивают такие фармакологические эффекты, как противовоспалительный (*Chamomilla recutita*, *C. suaveolens*, *Calendula officinalis*, *Achillea millefolium* L.), кровоостанавливающий (*Arnica montana* L.), желчегонный и глистогонный (*Artemisia absinthium* L., *Tanacetum vulgare* L.). Сочетание эфирного масла и других групп БАВ в лекарственных растениях обеспечивает комплексное воздействие на организм. В случае лечения и профилактики мочекаменной болезни такой комплекс проявляет мочегонное, противовоспалительное, кровоостанавливающее и камнерастворяющее действие. При лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта – противовоспалительное, желчегонное и улучшающее пищеварение, а при нарушениях деятельности сердечно-сосудистой системы – успокоительное и спазмолитическое.

Перспективным в этом плане является растение золотарник даурский – *Solidago dahurica Kitag.* – произрастающий на территории Восточной Сибири, а именно в Иркутской области. Надземная часть этого растения – трава – является средством, назначаемым внутрь при заболеваниях мочеполовой системы, при мочекаменной болезни, при заболеваниях печени, а также наружно как ранозаживляющее. Подробно изучен состав полифенольного комплекса, аминокислот и полисахаридов [1,2,3].

В работе И.Д. Зыковой и А.А. Ефремова представлены результаты хромато-масс-спектрометрического исследования компонентов эфирного масла вида, произрастающего в окрестностях Красноярска [5]. На данной территории встречаются три вида золотарника – *Solidago virgaurea* L., *S. canadensis* L. и *S. dahurica Kitag.* Переходные формы между золотарником обыкновенным и Даурским близки к последнему. При этом массовое цветение видов в Красноярском крае отмечено осенью. Однако в Восточно-Сибирском регионе *S. dahurica Kitag.* является более выраженным по распространенности, и при этом, под влиянием внешних условий, может иметь различие в химическом составе БАВ. Таким образом, исследование состава эфирного масла золотарника Даурского Восточно-Сибирского региона является актуальной задачей.

Цель работы. Установить качественный состав и определить количественное содержание эфирного масла в цветках *Solidago daurica Kitag.*, произрастающего на территории Иркутской области.

#### Материалы и методы

Сырьё для анализа собирали в Аларском районе Иркутской области в июне-июле 2012 года. С целью предотвращения образования семян, снижающих качество сырья и затрудняющих получение эфирного масла, цветки собирали в период бутонизации-начала цветения (не более 30% распутившихся цветков).

Количественную оценку провели классическим методом гидродистилляции [4]. Прибор Клевенджера, лабораторный стеклянный для перегонки объемом 5 л. Компонентный состав эфирного масла определяли методом газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии с использованием хромато-масс-спектрометра GC-MS 7000 QQQ/7890A Triple

Таблица

Идентифицированные компоненты эфирного масла *Solidago dahurica Kitag.*, произрастающего в Иркутском районе

№ п/п	R.T.	Компоненты	Площадь хроматографического пика	Концентрация компонента, %
1	4,165	$\alpha$ -Pinen	36224253	0,18
2	4,313	3-Carene	1116055180	5,65
3	4,575	Camphene	139613260	0,71
4	4,985	(-)- $\beta$ -Pinene	319245200	1,62
5	5,072	2(10)-Pinene, (15,55)	471410550	2,39
6	5,255	$\beta$ -Pinen	748953140	3,79
7	5,578	$\alpha$ -Phellandrene	68110606	0,35
8	5,822	$\alpha$ -Terpinen	46421391	0,24
9	5,988	o-Cymene	44244787	0,22
10	6,092	Limonene	1651493180	8,37
11	6,45	$\beta$ -cis-Ocimene	75209814	0,38
12	6,729	$\gamma$ -Terpinen	87300590	0,44
13	7,427	Terpinolen	57886615	0,29
14	9,38	Borneol	46496979	0,24
15	9,624	4-Terpeniol	157709540	0,80
16	9,956	$\alpha$ -Terpeniol	22640795	0,11
17	12,415	Bornylacetate	1187711430	6,02
18	13,749	$\delta$ -Elemene	120183300	0,61
19	14,066	$\alpha$ -Cubebene	65112064	0,33
20	14,633	Ylangene	31688483	0,16
21	14,746	$\alpha$ -Cubebene	150460950	0,76
22	14,988	$\beta$ -Burbonene	451511760	2,29
23	15,148	Humulen-(v1)	2241790060	11,36
24	15,244	Capaen	13569873	0,07
25	15,61	$\alpha$ -Gurjunene	31586823	0,16
26	15,706	Ylangene	11168399	0,06
27	15,863	Caryophyllene	731533437	3,71
28	16,464	$\gamma$ -Muurolole	69767995	0,35
29	16,613	$\delta$ -Cadinene, (+)-	38626477	0,20
30	16,7	$\alpha$ -Caryophyllene	961362407	4,87
31	16,927	Isoledene	98654208	0,50
32	17,171	Cadina-1(10),4-diene	101157632	0,51
33	17,249	$\gamma$ -Muurolole	440113617	2,23
34	17,406	Seychellene	4948112440	2,51
35	17,511	$\beta$ -Selinene	251689794	1,28
36	17,799	$\alpha$ -Muurolole	282641818	1,43
37	17,964	$\beta$ -Cadinene, (-)-	278296569	1,41
38	18,139	$\gamma$ -Cadinene	284072556	1,44
39	18,348	$\delta$ -Cadinene, (+)-	1292701780	6,55
40	18,566	$\alpha$ -Cubebene	64891643	0,33
41	18,688	No identified	80548980	0,41
42	21,078	tau.-Cadinol	151677334	0,77
43	21,365	tau.-Muurolol	128845540	0,65
44	25,159	No identified	139193387	0,71
Всего идентифицировано			19737686636	98,88

Quad Agilent Technologies (США). Детектор – квадруполь, способ ионизации – электронный удар (EI), энергия ионизации – 70 эВ. Для анализа использовали режим регистрации полного ионного тока (SCAN). Для разделения применяли капиллярную колонку HP-5MS, (30м x 250 мкм x 0,50 мкм). Неподвижная фаза – 5%-фенил-метилполисилоксан. Подвижная фаза – гелий, скорость потока газа 1 мл/мин. Температура испарителя – 250°C, источника ионов – 250°C, детектора – 150°C, температура линии, соединяющей хроматограф с масс-спектрометром (AUX) – 280°C. Диапазон сканирования 50-700 а.е.м. Объем вводимой пробы – 0,2 мкл, разделение потоков – 20:1. Температурные условия хроматографирования: нагрев от 70°C до 280°C со скоростью 5°C, затем до 300°C со скоростью 20°C. Для идентификации использовали библиотеки масс-спектров NIST 08, Wiley, в отдельных случаях использовали сравнение времени удерживания анализа с временами удерживания стандартных соединений.

### Результаты и обсуждение

Эфирное масло золотарника Даурского светло-жёлтого цвета с зеленоватым оттенком, характерным горьковатым запахом. Содержание выделенного масла составило около 0,07% (из 500 г сырья получено 0,35 г эфирного масла).

Состав эфирного масла *Solidago dahurica* Kitag. представлен в таблице. Анализ показал, что основными компонентами эфирного масла цветков изучаемого растения яв-

ляются сесквитерпены – хумулен-(v1) (11,36%) и δ-кадинен (+) (6,55%), бициклические монотерпены – борнилацетат (6,05%) и 3-карен (5,65%), моноциклический терпен лимонен (8,37%). Суммарная доля ключевых или ценных компонентов эфирного масла – 29,64%. Существенную часть занимают следующие вещества с концентрацией выше 1%: бициклические монотерпены – 2(10)-пинен(1S,5S) (2,39%), (-)-β-пинен (1,62%), β-пинен (3,79%), сесквитерпены – β-бурбонен (2,29%), кариофиллен (3,71%) и α-кариофиллен (4,87%), γ-мууролен (2,23%), сейшеллен (2,51%), β-селинен (1,28%), α-мууролен (1,43%), а также β- и γ-кадинен (по 1,41 и 1,44%). На долю компонентов данной группы приходится 28,97%. Около одной трети выделенного эфирного масла золотарника даурского составляют 27 веществ с наиболее низкой концентрацией (менее 1%).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 04.05.2015 г.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Буинов М.В., Горячкина Е.Г., Федосеева Г.М. Выделение и идентификация флавоноидов золотарника даурского // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 120. №5. – С.123-125.
2. Горячкина Е.Г., Буинов М.В., Федосеева Г.М., Петухова С.А. Изучение полисахаридов золотарника даурского // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. – Волгоград, 2012. – Вып. 68. – С.29-31.
3. Горячкина Е.Г., Буинов М.В., Федосеева Г.М. Изучение состава полифенольных соединений золотарника даурского в сравнении с золотарниками канадским и обыкновенным // Вестник Бурятского государственного университета. – 2012. – спецвыпуск С:2012. – С.84-88.
4. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. XI изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 440 с.
5. Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Компонентный состав эфирного масла *Solidago dahurica* (Asteraceae) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112. №5. – С.113-114.

### Информация об авторах:

Горячкина Елена Геннадьевна – доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ИГМУ, канд. фарм. наук;  
Буинов Максим Владимирович – аспирант; Дударева Любовь Виссарионовна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией физико-химических методов исследования СИФИБР СО РАН; Федосеева Галина Михайловна – д-р фарм. наук, профессор кафедры фармакогнозии и ботаники ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармакогнозии и ботаники, тел. (3952) 243447, e-mail: rosforest@mail.ru;

### Information About the Authors:

Goryachkina Elena G. – associate prof. of department of pharmacognosy and botany, MD, PhD; Buynov Maxim V. – graduate student; Dudareva Lyubov V. – PhD, the head of laboratory of physicochemical methods of research of SIPPB; Fedoseeva Galina M. – MD, PhD, DSc, professor; 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya st, 1, ISMU, department of pharmacognosy and botany, tel. (3952) 243447, e-mail: rosforest@mail.ru

### REFERENCES

1. Buinov M.V., Goryachkina E.G., Fedoseeva G.M. Isolation and identification of the flavonoids of solidago daurica // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 120. №5. – P.123-125. (in Russian)
2. Goryachkina E.G., Buinov V.M., Fedoseeva G.M., Petukhov S.A. The study of polysaccharides of Solidago dahurica // Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoy produkcii: Sbornik nauchnyh trudov. – Volgograd, 2012. – Vol. 68. – P.29-31. (in Russian)
3. Goryachkina E.G., Buinov M.V., Fedoseeva G.M. The study of polyphenolic compounds of solidago daurica Kitag. in comparison with solidago canadensis L. and s. virgaurea L. // Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta. – 2012. – specyupusk C:2012. – P.84-88. (in Russian)
4. State Pharmacopoeia of the USSR. Vol. 2. General methods of analysis. Medicinal plant raw material. XI ed., extra – Moscow: Meditsina, 1990. – 440 p. (in Russian)
5. Zyкова I.D., Efremov A.A. Component composition of essential oil from Solidago dahurica (Asteraceae) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2012. – Vol. 112. №5. – P.113-114. (in Russian)



# СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© БЕЛОБОРОДОВ В.А., ПИНСКИЙ С.Б., БАТОРОЕВ Ю.К., ДВОРНИЧЕНКО В.В., МАТОЧКИН В.В. – 2015  
УДК 616.329-006

## РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПИЩЕВОДА

Владимир Анатольевич Белобородов<sup>1</sup>, Семен Борисович Пинский<sup>1</sup>, Юрий Климентьевич Батороев<sup>2</sup>,  
Виктория Владимировна Дворниченко<sup>1,2</sup>, Виталий Владимирович Маточкин<sup>2</sup>  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** В статье представлены два редких клинических наблюдения нейроэндокринных неоплазий пищевода. Новообразования были обнаружены случайно при плановой обследовании. В одном наблюдении, несмотря на проводимое лечение, запоздавшая диагностика не позволила ликвидировать заболевание из-за его распространенности, в другом – ранняя диагностика заболевания и своевременное минимально инвазивное вмешательство способствовали выздоровлению больного.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, желудочно-кишечный тракт, пищевод.

## RARE CLINICAL CASES OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE ESOPHAGUS

V.A. Beloborodov<sup>1</sup>, S.B. Pinsky<sup>1</sup>, J.K. Batoroev<sup>2</sup>, V.V. Dvornichenko<sup>1,2</sup>, V.V. Matochkin<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** The paper presents two clinical cases of rare neuroendocrine neoplasms of the esophagus. Neoplasms were discovered by accident during routine examination. In one case, despite the conducting treatment, delayed diagnosis did not allow to eliminate the disease because of its prevalence, in the other – early diagnosis of the disease and timely minimally invasive intervention contributed to the patient's recovery.

**Key words:** neuroendocrine tumors, gastrointestinal tract, oesophagus.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относительно редки. Несомненный интерес к ним у врачей разных специальностей способствует активизации разработки и внедрения новых методов и средств диагностики и лечения и, как следствие, росту числа новых случаев выявления этой патологии [1,3,6].

Злокачественные опухоли пищевода относятся к числу распространенных онкологических заболеваний, которые по частоте занимают 3-е место (после желудка и толстой кишки) среди опухолей ЖКТ [4]. Однако, НЭО пищевода встречаются исключительно редко и составляют примерно 0,05% всех НЭН ЖКТ [2]. Согласно данным литературных источников, описано не более 100 случаев нейроэндокринных карцином (НЭК) пищевода [3,5].

В Иркутском областном онкологическом диспансере за последние 10 лет (2005-2014) находились на обследовании и лечении 263 больных с НЭН различных локализаций. Из них, у двоих (0,76%) новообразования локализовались в пищеводе.

Приводим эти два наблюдения НЭО пищевода.

**Первое наблюдение:** Больной И., 56 лет, в июне 2013 г. обратился в одну из поликлиник г. Иркутска с жалобами на затруднение прохождения твердой пищи, боли за грудиной во время приема пищи, опухолевидное образование в надключичной области слева.

Из анамнеза известно, что жалобы беспокоят в течение 6 месяцев, а опухолевидное образование появилось 2 месяца назад.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) выявили новообразование в средней трети пищевода, выполнена биопсия. По результатам цитологического исследования биопсийного материала установлено: низкодифференцированная карцинома с признаками плоскоклеточной дифференцировки.

Больной был направлен в Иркутский областной онкологический диспансер (ИООД). При поступлении 01.07.2013 г. общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, продуктивному контакту доступен. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. В шейно-надключичной области слева определяется неподвижный конгломерат лимфоузлов, плотной консистенции. Остальные группы периферических лимфоузлов не пальпируются. Дыхание при аускультации

везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны приглушенные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 78 в мин., АД – 125/90 мм рт.ст. Язык влажный, не обложен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул и диурез без особенностей.

При ЭФГДС: на 30 см от резцов визуализируется блюдцеобразная опухоль 1,0-1,5 см в диаметре с приподнятыми краями. Заключение: опухоль средней трети пищевода. При транспищеводной эндоскопии (ЭСТ): картина опухоли стенки пищевода с инвазией в подслизистый слой.

При гистологическом исследовании биоптатов из стенки пищевода: строение карциномы из мелких гиперхромных овальных и веретеновидных клеток с очагами некроза стромы, на поверхности сохранен плоский эпителий. Выставлен дифференциальный ряд: нейроэндокринная карцинома (НЭК), плоскоклеточный низкодифференцированный рак. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) биоптатов опухоли пищевода на парафиновых срезах с антителами к Сут7 (низкомолекулярные цитокератины), Сут34ВЕ12 (облице цитокератины), Сhrom А (нейроэндокринный маркер), Synapt (нейроэндокринный маркер), CD56 (нейроэндокринный маркер), TTF-1 (маркер первичных опухолей щитовидной железы и некоторых других опухолей), Ki67 (маркер пролиферативной активности). Опухолевые клетки позитивны с Сут34ВЕ12 слабо фокально, CD56++ яркое диффузное окрашивание, TTF-1 – фокальное ядерное окрашивание. С остальными маркерами – негатив. Пролиферативная активность, выявляемая Ki67, до 90%. Заключение: гистоструктура и фенотип низкодифференцированной мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы (G3).

По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлена единичная булла S9 справа и медиастинальная лимфаденопатия. При фибробронхоскопии (ФБС) патологии не выявлено.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ): в 6 сегменте печени очаговое образование 12x11 мм с четкими слабооконтурными контурами, неоднородного строения. В воротах печени визуализируется гипохогенное образование с четкими слабо волнистыми контурами, неоднородной структуры 16x23 мм. Заключение: очаговое образование печени.

При УЗИ мягких тканей грудной клетки выявлены уве-

личенные надключичные лимфоузлы слева 30x20 мм, ретрокруральные справа до 15 мм, паракардиальный лимфоузел до 7 мм. Все лимфоузлы овальной и округлой формы с четкими ровными контурами, плотностью 34 ед.Н. Выполнена биопсия надключичных лимфоузлов. По результатам цитологического исследования подтвержден метастаз НЭК пищевода. Выполнено ИГХ исследование. В клетках лимфоузлов выявлена экспрессия CK AE1/AE3 (прерывистая) и CD57. Реакции с анти-SYP, CGA, TTF1, CK 5/6 и p-63 негативные. Проллиферативная активность (Ki67) около 60%. Заключение: метастазы НЭК пищевода.

Установлен диагноз: НЭК средне-грудного отдела пищевода T2N1M1, 2в стадия, 4 кл. гр. Рекомендовано комплексное лечение: 1 этап – полихимиотерапия (ПХТ) 4 курса (цисплатин 160 мг №1, циклофосфан 500 мг №3) с контрольным обследованием; 2 этап – оперативное лечение.

После 4 курсов ПХТ 4.10.2013 г. проведено этапное обследование. Общее состояние удовлетворительное, стабильное. При везикальном обследовании значимых нарушений функций витальных органов не выявлено.

ЭФГДС: поверхностный гастрит; признаков новообразования пищевода не обнаружено. При цитологическом исследовании мазка из пищевода выявлено: плоский эпителий с дистрофическими изменениями, лейкоциты в небольшом количестве. При гистологическом исследовании биоптата из места локализации ранее новообразования пищевода: утолщенные пласты многослойного плоского эпителия без подлежащей ткани со скудной внутриэпителиальной воспалительной инфильтрацией.

МСКТ легких и средостения: очаговой патологии лёгких и увеличенных лимфоузлов в зоне исследования не выявлено.

Заключение: больному проведено 4 курса ПХТ – выраженный эффект. Диагноз: НЭК средне-грудного отдела пищевода T2N1M0, 2б ст., 2 кл. гр. План лечения изменен: рекомендовано продолжить ПХТ до 6-8 курсов. Однако, больной отказался от продолжения ПХТ.

В декабре 2014 г. больной вновь обратился за медицинской помощью. Состояние больного ухудшилось, появилась выраженная слабость. Периодически беспокоят головные боли и недомогание.

По данным МСКТ брюшной полости: объемное образование левой доли печени 130x100 мм, неоднородной структуры, объемные образования обоих надпочечников (справа до 2,0 см; слева до 1,5 см в диаметре).

При УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена, за край реберной дуги не выходит. Эхогенность нормальная, структура однородная. Внутрипеченочные желчные протоки и вены не расширены. Очаговые изменения: всю левую долю занимает изоэхогенное образование, размером 125x96x121 мм, с нечеткими буристыми контурами, неоднородной структуры. Желчный пузырь размеры: 63x35 мм, стенка не утолщена, просвет гомогенный, деформирован в шейке и теле. Холедох 4 мм. Заключение: признаки поражения забрюшинных лимфоузлов с прорастанием в левую долю печени.

Под контролем УЗИ выполнена пункционная биопсия описанного образования печени. При цитологическом исследовании: картина мелко/круглоклеточной опухоли с формированием тубулярных, ацинарных структур. Заключение, с учетом ранее выявленных изменений: метастазы НЭК пищевода (G3).

При УЗИ мягких тканей выявлены увеличенные надключичные лимфоузлы слева от 16 мм до 34x29 мм (ранее до 30x20 мм), ретрокруральные справа 17x12 мм (ранее до 15 мм), паракардиальный лимфоузел до 22x17 мм (ранее был не увеличен до 7 мм). Заключение: Признаки метастатического поражения надключичных лимфоузлов слева, ретрокруральных лимфоузлов справа, паракардиального лимфоузла. Очаговой патологии лёгких не выявлено.

Больной выписан из стационара ИООД на амбулаторное лечение.

В связи с усилением головных болей, заторможенности, общей слабости, появившимся нарушением координации движений в левых конечностях и опоясывающих болей в спине больной вновь обратился за медицинской помощью 1 января 2015 г. в ИООД.

Неврологический статус: Внешние пропорции и размеры головы соответствуют возрасту, деформаций черепа или отдельных его областей нет. Сухожильные рефлексы с рук,

брюшные рефлексы, кремастерные: D(справа)>S (слева) живые, коленные D>S оживлены. Движения в конечностях справа сохранены в полном объёме D>S, слева ограничены. Других патологических признаков не выявлено.

При МСКТ головного мозга: объемное образование теменной области справа (размерами 53 x 45 мм); смещение срединных структур влево. Заключение: поражение правой лобно-теменной области.

На основании жалоб, анамнеза, объективного статуса, данных дополнительных методов исследований установлен диагноз: НЭК средне-грудного отдела пищевода, T2N1M1, 2б ст., 4 кл. гр.; метастатическое поражение лимфоузлов, печени, правой теменной области.

Учитывая нарастающие неврологические нарушения (слабость, левосторонний гемипарез, заторможенность, выраженные головные боли, дислокационный синдром) планируется микрохирургическое удаление опухоли правой теменной области по жизненным показаниям.

Операция 6.01.2015 г.: Микрохирургическое удаление опухоли правой теменной доли под нейронавигационным контролем. Под эндотрахеальным наркозом в положении больного на правом боку с поворотом головы влево выполнена фиксация черепа в скобе Менфилда и выполнено нейронавигационное планирование доступа с 3D-моделированием мишени. Определены границы кожного разреза. Сформирован лоскут из надкостницы. Выполнена трепанация черепа с удалением костного лоскута из 4 фрезевых отверстий. Установлен операционный микроскоп и дальнейший ход операции с применением микроинструментов и микрохирургической техники. Твердая мозговая оболочка (ТМО) напряжена. В ее проекции выявлена инфильтрация 4x4 см. В срединных отделах доступа и в пределах видимых границ здоровой ткани ТМО усечена. Опухоль плотная, обильно васкуляризирована, отмечается рост новообразования в ТМО. Опухоль удалена. Выполнен окончательный гемостаз. При интраоперационном цитологическом исследовании подтвержден метастаз НЭК пищевода. Выполнена пластика ТМО и дефекта черепа. Послойно швы на рану наглухо. Вакуум-аспиратор из отдельного разреза.

Послеоперационный период протекал без осложнений. При анализе данных послеоперационной МСКТ головного мозга подтверждена адекватность объема выполненной операции.

При послеоперационном гистологическом исследовании: фрагмент твердой мозговой оболочки 6x5 см с плотно фиксированной буристой опухолевой тканью 5x4 x2 см; на разрезе белесо-серая с некрозами. Заключение: метастаз НЭК пищевода в головной мозг с обширными некрозами.

Больной выписан из стационара 20.01.2015 г. с улучшением общего состояния и рекомендациями продолжить амбулаторное лечение и наблюдение в ИООД.

**Второе наблюдение:** Больная Х., 26 лет, 17.03.2015 г. обратилась в одну из поликлиник Иркутской области с жалобами на отрыжку и редкую изжогу. Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреозит, гипотиреоз (с 2014 г. принимает L-тироксин 75мг/сут); хронический гастрит (10 лет).

При первичной ЭФГДС в абдоминальном отделе пищевода обнаружено плотное новообразование до 0,3 см, возвышающееся над поверхностью слизистой, с ровными краями. Выполнено эндоскопическое (под контролем ЭФГДС) удаление выявленного образования. Заключение гистологического исследования удаленного материала: карциноид пищевода.

Установлен предварительный диагноз: опухоль абдоминального сегмента пищевода (карциноид), 2 кл. гр.

Больная направлена в ИООД для дообследования и определения лечебной тактики.

При консультативном осмотре 30.03.2015 г. состояние удовлетворительное, телосложение правильное, нормостенического типа, обычного питания. Клинико-лабораторных признаков патологических отклонений со стороны органов и систем не выявлено. Основные регионарные периферические лимфатические узлы не увеличены.

Выполнено повторное гистологическое исследование препаратов удаленного образования, присланных в ИООД из первичного медицинского учреждения. Заключение: участок слизистой оболочки пищевода, покрытый с поверхности зрелым плоским эпителием; в субэпителиальной строме диффузный рост дифференцированной НЭО из мелких округлой формы



мономорфных клеток, формирующих солидные, крибровые, розеткоподобные структуры. Выполнено ИГХ исследование с антителами к CK AE1/AE3, CK5/6, p-63, SYR, CGA, CD57, TTF1, Ki67. В клетках новообразования выявлена экспрессия CK AE1/AE3 (прерывистая) и CD57. Реакции с анти-SYR, CGA, TTF1, CK 5/6 и p-63 негативные. Проллиферативная активность (Ki67<2%). Заключение: НЭО пищевода (G1).

При повторной ЭФГДС и транспищеводной эндоскопии (30.03.2015 г.): слизистая пищевода розовая, блестящая на всем протяжении, значимых признаков наличия опухоли не выявлено, в нижней трети пищевода на левой боковой стенке на 2 см выше от зубчатой линии плоский участок гиперемии диаметром до 0,4-0,5 см – место ранее выполненной операции, сосудистый рисунок структурный. Выполнена биопсия.

При цитологическом исследовании биоптата из нижней трети пищевода: плоский эпителий без атипичии, в небольшом количестве покровно-ямочный эпителий.

По результатам УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, контрастной рентгенографии пищевода патологических изменений не обнаружено.

Дополнительные исследования (задняя и передняя фиброноскопия, трахеобронхоскопия, фиброларингоскопия, фиброколоноскопия, компьютерная томография и УЗИ органов грудной клетки, рентгенография пищевода) исключили наличие каких-либо патологических изменений.

Заключение: НЭО (G1) абдоминального сегмента пищевода, 1 ст. 3 кл. гр. Состояние после удаления НЭО абдоминального отдела пищевода. Признаков патологии пищевода на момент исследования не выявлено. Наиболее вероятно, что образование располагалось в пределах слизистого слоя стенки пищевода, полностью удалено. Рекомендовано контрольное обследование через 3-4 месяца в ИООД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Егоров А.В., Бритвин Т.А. Диагностика и новые подходы к лечению злокачественных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 2007. – С.70-71.
2. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и легких. Патологическая анатомия. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.858-874.
3. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (сообщение 1). Нейроэндокринные опухоли пищевода // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №7. – С.15-19.
4. Скворцов М.Б. Хирургия рака пищевода. – Иркутск, 2012. – 164 с.
5. Arnold R., Cahella C., Klimstra D., et al. Neuroendocrine neoplasms of the esophagus.// В кн: Bosman F., Carneiro F., Hruban R WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JARC, 2010. – P.32-34.
6. Bosman F., Carneiro F., Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JARC, Press. – 2010.

### Информация об авторах:

Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Батороев Юрий Климентьевич – д.м.н., ассистент кафедры онкологии ИГМАПО; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ИГМУ, заведующая кафедрой онкологии ИГМАПО, Маточкин Виталий Владимирович – ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ИГМУ.

### Information About the Authors:

Beloborodov Vladimir A. – MD, PhD, DSc, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Pinsky Semyon B. – MD, PhD, DSc, professor of Department general surgery with an urology course; Batoroyev Yury K. – MD, PhD, DSc, assistant to Department oncology; Dvornichenko Victoria V. – MD, PhD, DSc, professor, the Head of Department oncology and radiation therapy, Head of Department oncology and radiation therapy; Matochkin Vitaly V. – assistant to Department oncology and radiation therapy.

При контрольном обследовании в июле 2015 г. признаков рецидива НЭО пищевода и метастазирования не обнаружено. Большая находится под амбулаторным наблюдением в ИООД.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют, что при НЭО пищеварительного тракта отсутствуют специфические признаки заболевания. Эти заболевания чаще выявляются случайно. Вместе с тем, при выявлении НЭО пищевода требуется тщательность в разработке схем последующего комплексного обследования и лечения. В первом приведенном наблюдении ожидаемый неблагоприятный исход заболевания обусловлен поздней его диагностикой и отказом больного от продолжения лечения. Во втором наблюдении случайное раннее выявление НЭО ограниченной распространенности позволило своевременно удалить первичный опухолевый очаг, обеспечить контролируемый перспективность течения заболевания с ожидаемым благоприятным исходом. Исходя из имеющихся в настоящее время собственных и литературных сведений, существует настоятельная необходимость выработки стандартов в определении лечебно-диагностической тактики при НЭН пищевода.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 07.05.2015 г.

## REFERENCES

1. Gurevich L.E., Kazantseva I.A., Egorov A.V., Britvin T.A. Diagnostics and new approaches to treatment of malignant neuroendocrine tumors of a digestive tract // Modern aspects of surgical endocrinology. – Saransk, 2007. – P.70-71. (in Russian)
2. Kazantseva I.A., Gurevich L.E. Neuroendocrine tumors of a digestive tract and lungs. Pathological anatomy. National management. – Moscow: GEOTAR-media, 2011. – P.858-874. (in Russian)
3. Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Batoroev J.K., Dvornichenko V.V. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract (Post 1). Neuroendocrine tumors of the esophagus // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2014. – №7. – P.15-19. (in Russian)
4. Skvortsov M.B. Hirurgiya's starlings of a cancer of a gullet. – Irkutsk, 2012. – 164 p. (in Russian)
5. Arnold R., Cahella C., Klimstra D., et al. Neuroendocrine neoplasms of the esophagus.// В кн: Bosman F., Carneiro F., Hruban R WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JARC, 2010. – P.32-34.
6. Bosman F., Carneiro F., Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JARC, Press. – 2010.



# ПЕДАГОГИКА

© ИЗАТУЛИН В.Г., КАРАБИНСКАЯ О.А., КАЛЯГИН А.Н. - 2015  
УДК: [612.821:159.923]:378.1(571.53)

## ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИЧНОСТИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕСС АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ К ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ

Владимир Григорьевич Изатулин, Ольга Арнольдовна Карабинская, Алексей Николаевич Калягин  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин)

**Резюме.** Исследован вегетативный индекс Кердо, темпераментные особенности и проведена субъективная оценка изменений в характере у 200 студентов русской и бурятской национальностей. Выявлены определённые трудности в процессе адаптации студентов к образовательной среде вуза, обусловленные симпатической направленностью вегетативного индекса Кердо, высоким уровнем эмоциональной нестабильности (для девушек) и стойкими изменениями в характере. Установлена корреляция индекса Кердо с эмоциональной нестабильностью.

**Ключевые слова:** адаптация, студенты, образовательная среда, эмоциональная нестабильность.

## PSYCHOPHYSIOLOGICAL PERSONALITY TRAITS AND THEIR INFLUENCES ON THE ADAPTATION OF STUDENTS TO EDUCATIONAL ENVIRONMENT

V.G. Izatulin, O.A. Karabinskaya, A.N. Kalyagin  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Studied vegetative index Kerdo, temperamental characteristics and conducted a subjective evaluation of changes in the character of the 200 students of Russian and Buryat. Revealed some difficulties in the process of adaptation of students to the educational environment of high school due to sympathetic autonomic index Kerdo oriented, high level of emotional instability (for girls) and persistent changes in the nature. The correlation index Kerdo emotional instability.

**Key words:** adaptation, students, educational environment, emotional instability.

Проблема адаптации студентов к образовательной среде вуза вызывает глубокий интерес к факторам, влияющим на процесс активного приспособления организма к новым социальным условиям.

По мнению большинства исследователей, адаптация студентов зависит не только от физиологических компенсаторно-приспособительных механизмов, но и от личностных, и психофизиологических особенностей человека, которые определяют его психосоциальную адаптацию [1,2,3,5].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в основе процесса адаптации организма лежат индивидуально-психологические особенности данного субъекта, которые обусловлены не только его гендерной принадлежностью, но и особенностями, характерными для той или иной этнической общности.

Цель настоящего исследования определить влияние психофизиологических свойств личности на процесс адаптации студентов с учётом их гендерных и этнических различий.

### Материалы и методы

Объектом исследования являлись студенты ИГМУ первых курсов, двух этнических групп: русская и бурятская. В формировании исследуемых групп использовался метод таблиц случайных чисел, выборка формировалась с учётом репрезентативности. Все участники выразили добровольное информированное согласие на участие в нём.

Всего исследовано 200 студентов первых курсов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов ИГМУ, в возрасте от 17 до 23 лет.

Оценку вегетативного тонуса определяли с помощью индекса вегетативного равновесия (ВИК) – индекс Кердо ( $ИК = (1 - \text{АДдиаст} / \text{ЧСС}) \times 100$ , усл. ед.). Данный индекс возрастает при симпатикотонии и уменьшающийся при парасимпатикотонии [4].

Уровень нейротизма и типы темперамента определяли по тесту Г. Айзенка [6]. Для субъективной оценки состояния студентов использова-

ли авторскую анкету, состоящую из 24 вопросов.

Полученную информацию обрабатывали с применением статистических программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Анализ совокупности проводился с использованием описательной статистики; для установления взаимосвязи использован корреляционный анализ Спирмена и для оценки различий в группах – метод Пирсона ( $\chi^2$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты исследования

Успешность адаптации студентов к образовательной среде вуза обеспечивается воздействием комплекса факторов, связанных с процессом обучения (учебная нагрузка, режим дня, питание студентов). По мнению большинства авторов, в начальный период адаптации студентов наблюдается увеличение функционального напряжения вегетативной нервной системы в сторону симпатической направленности нейровегетативного тонуса [1,2]. Для определения особенностей вегетативного статуса студентов использовали вегетативный индекс Кердо (ВИК).

Анализ результатов исследования выявил статистически

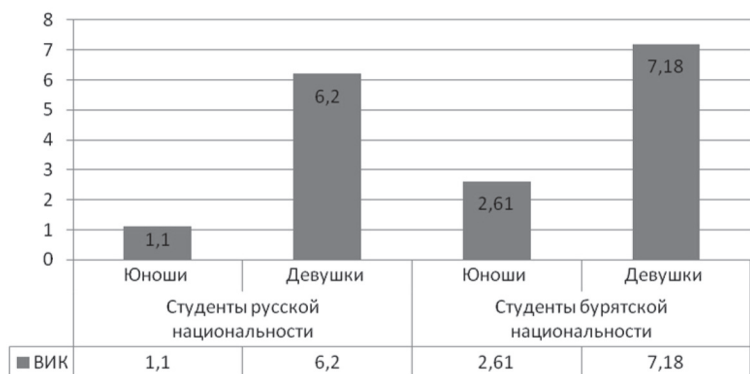


Рис. 1. Показатели вегетативного индекса Кердо (ВИК) у студентов изучаемых групп (условные единицы).

значимые различия у студентов с учётом национальной принадлежности ( $p < 0,05$ ) в сторону увеличения среднего показателя вегетативного индекса Кердо у студентов бурятской национальности (рис. 1).

Так же выявлены значимые различия ( $p < 0,001$ ) между средними значениями вегетативного индекса Кердо у студентов с учётом гендерных различий: у девушек –  $6,69 \pm 2,63$  усл. ед., у юношей –  $1,85 \pm 0,26$  усл. ед. (рис. 1).

Симпатическая направленность нейровегетативного тонуса и напряжение регуляторных систем организма являются стереотипной реакцией организма на повышенную нагрузку и стресс, что сказывается на эффективности процесса обучения и психофункциональной адаптации в целом.

В современной психологии термином «темперамент» обозначают динамические особенности психики человека, т.е. темп, ритм, интенсивность протекания психических процессов, но не их содержание [8].

Темпераментные особенности человека влияют не только на уровень напряженности функционирования органов и их систем, а так же на уровень его адаптивных возможностей [3].

Айзенк использовал термин нейротизм (эмоциональная нестабильность) как показатель одного из основных свойств личности, который генетически детерминирован, и его выраженность связана с балансом процессов возбуждения и торможения.

Результаты исследования показали, что значения среднего группового нейротизма у девушек изучаемых групп повышены (более 12 баллов), что указывает на их эмоциональную нестабильность (русские девушки –  $12,5 \pm 5,23$  баллов;

Сравнительная характеристика показателей нейротизма у юношей и девушек с учётом этнических различий ( $n=200$ )

Группа	Уровень нейротизма, баллы ( $M \pm m$ )	Доля эмоционально-нестабильных студентов, %
Русские юноши	$9,06 \pm 5,68$	50
Бурятские юноши	$11,32 \pm 5,08$	11
Русские девушки	$12,5 \pm 5,23$	23
Бурятские девушки	$15,04 \pm 4,7$	50

бурятские девушки –  $15,04 \pm 4,7$  баллов), тогда как у юношей этот показатель соответствует эмоциональной стабильности (русские юноши –  $9,06 \pm 5,68$  баллов; бурятские юноши –  $11,32 \pm 5,08$  баллов). Это свидетельствует о резистентности юношей к воздействию факторов образовательной среды (табл. 1).

Наибольшее количество эмоционально-нестабильных студентов выявлено в бурятской этнической группе (50%), что статистически значимо больше, чем в русской этнической группе (23%) ( $p < 0,05$ ).

Эмоциональная неустойчивость (нейротизм), выражается в лабильности, рассеянности внимания, депрессивных

реакциях, неустойчивости в стрессовых ситуациях, низким уровнем процесса адаптации [6]. Корреляционный анализ, проведённый по методу Спирмена, выявил, что эмоциональная нестабильность (нейротизм) у студентов исследуемых групп коррелирует с вегетативным индексом Кердо ( $r=0,38$ ;  $p < 0,05$ ).

На изменения в психофункциональном состоянии у студентов первых курсов указывают и результаты проведённого социологического опроса, которые представлены в таблице 2. Анализ его результатов исследования выявил, что у 75,5% студентов первых курсов наблюдаются стойкие изменения в

Таблица 2  
Стойкие изменения в характере у студентов первых курсов ( $n=200$ )

Изменения в характере	Социологический опрос студенты первых курсов	
	Абс. величины, чел.	Отн. величины, %
безразличие	46	23
агрессивность	62	31
чувствительность	43	21,5
нет изменений в характере	49	24,5

характере. У 23% выявлено безразличие, 31% – агрессия и у 21,5% – повышенная чувствительность.

Анализ результатов исследования, проведённый по методу  $\chi^2$  Пирсона, выявил значимое влияние эмоциональной нестабильности (нейротизма) на субъективную оценку стойких изменений в характере у студентов первых лет обучения ( $p < 0,001$ ).

Проведённое исследование показало, что у студентов исследуемых групп русской и бурятской национальности выявлены определённые трудности в процессе адаптации к образовательной среде вуза, обусловленные симпатической направленностью вегетативного индекса Кердо, высоким уровнем эмоциональной нестабильности (для девушек) и стойкими изменениями в характере. Так же проведённый корреляционный анализ по Спирмену установил, значимую взаимосвязь между эмоциональной нестабильностью (нейротизм) и вегетативным индексом Кердо ( $r=0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Анализ результатов исследования, проведённый по методу  $\chi^2$  Пирсона, выявил значимое влияние эмоциональной нестабильности (нейротизма) на субъективную оценку стойких изменений в характере у студентов первых лет обучения ( $p < 0,001$ ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 13.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Батоциренова Т.Е., Сушкова Л.Т. Здоровье студентов: стресс, адаптация, спорт. – Владимир: ВлГУ, 2004. – 134 с.
2. Батоциренова Т.Е. Эколого-физиологические и этнические особенности адаптационных реакций организма студентов из различных природно-климатических регионов: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2007. – 36 с.
3. Будук-оол Л.К. Этнические особенности психосоциальной адаптации студентов к обучению в вузе // Вестник ТГПУ. – 2011. – Вып. 6. – С.176-180.
4. Евтушенко А.Я., Разумов А.С., Будаев А.В., Разумов П.С. Патогенетические аспекты постреанимационного восстановления кровообращения // Общая реаниматология. –

2007. – Т. III. №5-6. – С.204-207.

5. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Калягин А.Н. Уровень тревожности как основной фактор адаптации студентов различных этнических групп к образовательной среде вуза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 127. №4. – С.78-80.

6. Психологические тесты / Под ред. А.А. Карелина. – М.: ВЛАДОС, 2002. – Т. 1. – 312 с.

7. Степанова О.К. Особенности этнических стереотипов студентов Бурятии. – Улан-Удэ: Изд-во Бурят. ун-та, 2002. – 110 с.

8. Тутушкина М.К. Практическая психология. – СПб.: Дидактика Плюс, 2001. – 368 с.

## REFERENCES

1. Aghajanian N.A., Batotcirenova T.E., Sushkova L.T. Health students: stress, adaptation, and sports. – Vladimir: Vladimir State University, 2004. – 134 p. (in Russian)

2. Batotcirenova T.E. Ecological and physiological and ethnic features adaptive reactions of students from different climatic regions: Thesis DSc (Biology). – Moscow, 2007. – 36 p. (in Russian)

3. *Buduk-ool L.K.* Ethical features of psychosocial and social adaptation of students to studying at university // *Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta*. – 2011 – Is. 6. – P.176-180. (in Russian)

4. *Evtushenko A.Ya., Razumov A.S., Budaev A.V., Razumov P.S.* Pathogenesis aspects of post-resuscitation restoration of hemocirculation // *Obschaya reanimatologia*. – 2007. – Vol. III. №5-6. – P.204-207. (in Russian)

5. *Karabinskaya O.A., Izatulin V.G., Makarov O.A., Kalyagin A.N.* The level of anxiety as the main factor of adaptation of

students of various ethnic groups in the educational environment of the university // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2014. – Vol. 127. №4. – P.78-80. (in Russian)

6. *Psychological tests* / Ed. A.A. Karelin. – Moscow: VLADOS, 2002. – Vol. 1. – 312 p. (in Russian)

7. *Stepanova O.K.* Features ethnic stereotypes students Buryatia. – Ulan-Ude: Buryat Publ. University Press, 2002. – 110 p. (in Russian)

8. *Tutushkin M.K.* Practical psychology. – St. Petersburg: didactics Plus, 2001. – 368 p. (in Russian)

#### Информация об авторах:

Изатулин Владимир Григорьевич – профессор, д.м.н.; Карабинская Ольга Арнольдовна – аспирант; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@yandex.ru.

#### Information About the Authors:

Izatulin Vladimir G. – Professor, PhD, MD; Karabinskaya Olga A. – postgraduate student; Kalyagin Alexey N. – Head of Department, Professor, PhD, MD, DSc (Medicine), 664046, Russia, Irkutsk, post box 62, e-mail: akalagin@yandex.ru.

© КАЛЯГИН А.Н., ЖУКОВА Е.В., ПОГОРЕЛОВА И.Г., ВАРАВКО Ю.О. – 2015

УДК: 316.46

### ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТИПОЛОГИЯ ЛИЧНОСТИ СТУДЕНТА МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

*Алексей Николаевич Калягин, Елена Викторовна Жукова,  
Ирина Геннадьевна Погорелова, Юлия Олеговна Варавко*  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** В статье приводятся современные сведения о психологических особенностях студента медицинского вуза, ориентированные на особенности возраста и развитие личности обучающихся. Представление о динамике психологических особенностей студентов представляется ценным с позиции оптимального выбора оптимального метода учебного взаимодействия педагога и студента. Рассматриваются актуальные классификации типологии личности студента применительно к медицинскому образованию. Работа ориентирована на профессорско-преподавательский состав медицинских и фармацевтических образовательных организаций.

**Ключевые слова:** психология студента, типология личности студента, медицинский вуз, медицинское образование.

### PSYCHOLOGICAL FEATURES AND PERSONALITY TYPES MEDICAL STUDENTS

*A.N. Kalyagin, E.V. Zhukova, I.G. Pogorelov, Yu.O. Varavko*  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The article presents modern data on the psychological characteristics of students of the medical school, focused on particular age and personality development of students. The idea of the dynamics of the psychological characteristics of students seems valuable from the standpoint of the optimal choice of the optimal method of educational interaction of the teacher and the student. Topical classification of personality typology of the student in relation to medical education. The work is focused on the faculty of the medical and pharmaceutical educational organizations.

**Key words:** psychology student, the student's personality typology, medical school, medical education.

Обучение в медицинском вузе на всех уровнях образования (бакалавриат, специалитет, магистратура, интернатура, ординатура, аспирантура) требует от обучающихся высокого потенциала, чтобы обеспечить полноценное освоение дисциплин и практик учебного плана. Этот потенциал определяется не только высоким баллом Единого государственного экзамена (ЕГЭ) или внутренних вступительных испытаний вуза, но и индивидуальными психологическими особенностями и типологией личности каждого студента. Каждый преподаватель должен понимать и осознавать важность приобретения знаний, раскрывающих типологию личности обучающихся, а также психологических подходов, необходимых для того, чтобы с этими обучающимися вести работу в рамках образовательного процесса.

#### Психологические особенности студентов с позиции возраста и развития

Понимание психологических особенностей студентов разных уровней обучения раскрывается за счёт знаний *возрастной психологии и психологии развития*. Первая статично характеризует особенности каждого возрастного периода, а вторая рассматривает динамику психологических свойств личности под влиянием не только возраста, но и продолжительности и динамического состояния тех процессов (в контексте нашего обсуждения – образовательного), в которых

эта личность участвует.

Исследования Б.Г. Ананьева показали, что в возрасте с 18 до 35 лет периоды застоя в психологическом развитии отмечаются только у 14,2% людей, причём продолжаются обычно не более 2-3 лет, что определяет данные возрастные рамки как период интенсивного развития [2].

Если проанализировать внутри этого возрастного периода процессы памяти и мышления, то выявляются интересные особенности. По данным Ю.Н. Калюткина и Я.И. Петрова в 19 лет наблюдается пик функциональных возможностей памяти, в 20 лет – подъём в эвристических (мыслительных) процессах, затем в 20-22 года на некоторое время снижается запоминание, а в 21-22 года – поисковая деятельность. В 23-24 года вновь возрастает память, а в след за нею в 25-26 лет – эвристические процессы. В дальнейшем пик памяти приходится на 30 лет, а пик эвристических процессов на 32 года. Несмотря на кажущуюся колебательную динамику, функции памяти и мышления в этом возрастном периоде оказываются чрезвычайно хорошо выраженными.

В возрасте 18-20 лет (период поступления в вуз) характеризуется высокоинтенсивным развитием нравственных и эстетических чувств, взрослением с присущими этому процессу чертами (включение в самостоятельную жизнь, создание семейных отношений, овладение начальными



профессионально-трудовыми навыками, социализация).

В этот период человек проходит 4 этапа развития идентичности:

1) Неопределённая идентичность – индивидуум не определился в своих убеждениях, профессией, не столкнулся с кризисом идентичности. Это обычно ситуация школьника, который живёт в привычной домашней среде и не нуждается в изменениях.

2) Преждевременная идентификация – индивидуум определился в своих убеждениях и подходах, но с учётом чужого опыта, под влиянием мнения посторонних людей. Этот период переживается многими по-разному, он может быть растянут по времени. Выбор образовательной траектории и профессии может происходить под влиянием родителей, друзей, знакомых, без достаточного обоснования. Внешний облик часто складывается из смеси модных тенденций и желания выделиться среди других.

3) Период «маратория» – индивидуум начинает самоопределение, выбирает из имеющихся вариантов. Часто этот период приходится на все время обучения на программе бакалавриата и специалитета, иногда может захватывать время интернатуры и ординатуры. Ряд обучающихся перебирают несколько образовательных программ, чтобы разобраться, что же им интересно. Например, заканчивают программу по специальности «Медико-профилактическое дело», а потом поступают на программу экстерната «Лечебное дело», или заканчивают «Лечебное дело», а поступают на программу «Фармация», проходят ординатуру по специальности «Дерматовенерология», а потом внезапно решают закончить ещё и по специальности «Урология».

4) Зрелая идентичность – индивидуум пережил кризис идентичности, сделал выбор убеждений, установок и перешёл к практической самореализации. Это в профессиональном плане уже осознанная деятельность в становлении специалиста одного конкретного медицинского или фармацевтического направления.

В ходе обучения ситуация с восприятием своих устремлений постоянно меняется. Поступление в вуз, особенно такой престижный как медицинский, – это существенное повышение самооценки, это погружение в элитарную среду общения с людьми, имеющими сходные интересы и убеждения. Однако это и первые трудности с освоением вузовской программы, которые каждый индивидуум переживает по-своему. Процесс адаптации к обучению на первом курсе связывается со следующими проблемами:

- Негативные эмоции от перемены привычного уклада получения образования и смены коллектива;
- Уменьшение контроля со стороны родителей, необходимость самоконтроля и самостоятельного планирования;
- Необходимость решать наряду с трудностями в образовательном процессе ещё и бытовые, и экономические трудности (жилье, транспорт, питание, одежда, распределение финансов и т.д.);
- Недостаточное понимание целей получения образования применительно к своей будущей профессии;
- Неумение учиться, неспособность к самообразованию, так необходимому в вузе.

Процесс адаптации к новым условиям обучения обычно происходит в течение 1-1,5 лет. К 3-му курсу формируется зрелый взгляд на вуз, преподавателей, своих однокурсников и одногруппников, а самое главное – к профессии. Это обусловлено становлением личности в коллективе, её созреванием. К этому периоду по оценкам специалистов около 64% обучающихся утверждают, что верно выбрали будущую профессию. Также к этому времени у студента повышается работоспособность, аккуратность в выполнении заданий, увеличивается усидчивость на лекциях и параллельно с этим развивается ум, интеллект, мышление, память, восприятие, эрудиция, логика и т.д.

На 4-м курсе (заключительном на программах бакалавриата) сужается сфера профессиональных интересов, что связано с длительными периодами практики, непосредственно связанной с будущей профессиональной деятельностью. На 5-м и 6-м курсах программы специалитета происходит кризис выбора узкой специальности, а также переориентация на интересы личности, а не коллектива – семейные и профессиональные.

Специфика медицинского образования предполагает

продолжение обучения на уровне интернатуры или ординатуры. Как показывает практика, при выборе узкой специализации трудности выбора имеются у 30% студентов. Определяющими факторами выбора являются: интерес к той или иной специальности (ряд людей выбирают широкие специальности, благоприятные для смены их на узкие, а ряд – сразу выбирают узкие, чтобы потом совершенствоваться в них), продолжительность программы (сильные, готовые к работе предпочитают кратковременную программу интернатуры, заинтересованные в углублённой подготовке – программы ординатуры), экономические факторы (предпочтение более доходным специальностям), пожелания работодателей и ряд др. Однако до 5% поступивших на программы интернатуры и ординатуры в течение первых 2-3 месяцев обучения высказывают неудовлетворённость выбором и по тем или иным причинам приходят к мысли о смене профессии. Это свидетельствует о наличии не только объективных обстоятельств, препятствующих освоению тех или иных программ, но и о психологической незрелости личностей, делающих выбор.

Адаптация на программе интернатуры, ординатуры, аспирантуры происходит намного легче и занимает всего 0,5 года, это связано с тем, что студент уже имеет опыт вузовского обучения и адаптируется только к специфике данных программ. Особенно благоприятна адаптация, если студент остаётся в собственном вузе для продолжения обучения.

#### Мотивация учебной деятельности

Важным компонентом, который характеризует психологические особенности студента, является мотивация учебной деятельности, т.е. побудительный мотив получения образования.

Многие студенты в процессе обучения ориентируются на получение компетенций, необходимых им для овладения профессией и дальнейшей трудовой деятельностью. Этот мотив является закономерным, важным и свойственным значительной части обучающихся определённой профессии.

В медицинской и фармацевтической специальности широко встречаются нравственные и гуманистические мотивы – это служение людям, помощь больному, страждущему человеку. Причины этих мотивов могут быть в семейной истории (много поколений членов семьи – врачи), в ярких исторических персонажах, которые поразили своею самоотверженностью в служении людям (М.Я. Мудров, Н.И. Пирогов, Ф.Г. Улов, В.Ф. Войно-Ясенецкий, Ф. Найтингейл, Даша Севастопольская и многие др.), в изучении художественных произведений, которые повествуют о героизме и высоте духа доктора или провизора.

Безусловно, ряд обучающихся приходят в медицинский вуз ради диплома, хотя труд, который они приложат для его получения не сопоставим с трудом при обучении по другим специальностям и направлениям подготовки. Однако стоит отметить, что иногда данный мотив в процессе получения образования трансформируется в какой-то иной, т.к. медицинская специальность захватывает, привлекает внимание, манит.

#### Типология студентов

Психологи, изучая особенности студентов, подразделяют их на разные психологические типы, помещая в основе классификации различные подходы (отношение к учёбе, успеваемость, типу деятельности студента и т.д.).

По отношению к учёбе выделяются следующие типы:

– Студенты, нацеленные на получение знаний, умений и навыков (в современной терминологии – компетенций), необходимых для самостоятельной профессиональной деятельности и социализации. Эти студенты самостоятельно разрабатывают для себя подходы к обучению, оптимизации обучения, интерес к обучению у них особенно широк и ориентирован на будущую работу. Эти студенты замечательно ориентируются в различных разделах медицинской или фармацевтической специальности, эрудированы.

– Студенты, увлекающиеся различными вопросами, стараются не углубляться в суть проблем, их подготовка носит поверхностный характер.

– Студенты, стремящиеся только к профессиональной подготовке, не уделяют должного внимания фундаментальным дисциплинам (химии, биологии, биохимии, физиологии, анатомии), но стремятся лучше освоить дисциплину или группу дисциплин, которые касаются их будущей про-

фессии. Часто при таком подходе специалист хорошо знает, например, акушерство, но не ориентируется во внутренних болезнях или дерматовенерологии.

– Студенты, стремящиеся изучать дисциплины, которые им по каким-то причинам понравились. Часто эта заинтересованность может быть связана с личностью преподавателя, который очень ярко, образно, интересно, доброжелательно излагает учебный материал, а также с интересным учебником, заинтересовавшим клиническим случаем, продемонстрированным на занятии. У этих студентов не сформированы профессиональные интересы.

– Студенты, которые не интересуются учёбой, они не понимают смысла своего пребывания в медицинском вузе, не осознают ценности медицинской профессии. Чаще всего эти студенты поступили в вуз по настоянию родных или друзей.

Полезным будет разделить обучающихся по успеваемости. Стоит отметить, что этот подход наиболее широко используется среди педагогов:

– Отличники – стремятся к приобретению универсальных и профессиональных компетенций, учиться им обычно

гда даже до прихода на занятия по их дисциплине. К ним можно применить знаменитое выражение У. Шекспира: «и швец и жнец, и на дуде игрец», – во всех направлениях они хороши.

– Второй тип – это целеустремлённые профессионалы, они ориентированы на получение профессиональных компетенций, не выходят за их рамки и даже не понимают, для чего врачу нужна философия, история и иностранный язык. Такие студенты становятся хорошими специалистами, но надо стремиться объяснять им необходимость расширения кругозора.

– Третий тип – это ограниченные студенты, которые ориентированы на рамки программы, стараются много не читать, не учить, пользуются самыми короткими учебными пособиями (методическими пособиями или лекциями), больше внимания уделяют не учёбе, а каким-то иным житейским вещам.

Довольно простым и удобным является подразделение всех обучающихся на позитивный и негативный тип (табл. 1), т.е. на людей настроенных на учёбу и не настроенных на неё.

Таблица 1

Индивидуальные различия обучаемых в учебной деятельности (по Г. Клаусу)

Параметр сравнения	Позитивный тип	Негативный тип
Скорость	Быстро	Медленно
	Легко, без труда	С трудом, напряжённо, тяжело
	Прочно, устойчиво по времени	Поверхностно, мимолётно, быстро забывается
	Легко переучивается	С трудом переучивается
Тщательность	Обладает гибкостью	Характеризуется ригидностью, застылостью
	Добросовестно	Халатно
	Аккуратно	Небрежно, неряшливо
Мотивация	Основательно	Поверхностно
	Охотно	Неохотно
	Добровольно	По обязанности
	По собственному желанию	Под давлением
Регуляция действий	Активно, включённо, увлечённо	Пассивно, вяло, безучастно
	Старательно, усердно, изо всех сил	Нерадиво, лениво
	Самостоятельно	Несамостоятельно
	Автономно, независимо	Подражая
	Планомерно, целенаправленно	Бесцельно, бессистемно, без плана
Когнитивная организация	Настойчиво, постоянно	Периодически, неустойчиво
	Осознанно, с пониманием	Механически, не понимая, методом проб и ошибок
	Направленно, предвидя последствия	Случайно, непреднамеренно
Общая оценка	Рационально, экономно	Нерационально, неэффективно
	Хорошо	Плохо

интересно, они чётко осознают цель образовательного процесса и стремятся к её достижению. Стоит отметить, что среди отличников можно выделить разносторонние личности, которые смогут учиться с равным успехом в любой профессиональной сфере и личности, ориентированные именно на медицинскую или фармацевтическую профессию, они способны учиться с высокими результатами только в этой области.

– Хорошисты – это особая категория середняков, среди которых есть обучающиеся с хорошими способностями, но ленивые, а есть с плохими способностями, но чрезвычайно трудолюбивые. Обе эти категории в перспективе могут дать хороших врачей или провизоров-середняков, которые, неплохо овладев профессиональными компетенциями, будут справляться с рутинной деятельностью в своей специальности.

– «Слабые» студенты – это категория лиц, обучающихся на «удовлетворительно», а иногда и на «неудовлетворительно». Появление их может быть обусловлено различными факторами – это неадаптированность к вузовской системе обучения (тут могут быть бытовые, семейные проблемы, особенности интеллекта и т.д.), неправильный выбор профессии, недобросовестность в учёбе, в том числе обусловленная патологическими пристрастиями (алкоголь, наркотики и т.д.). Для того, чтобы перевести эту категорию студентов в одну из двух предыдущих нужно понять причину их «слабости» и использовать целый арсенал воспитательных приёмов для их исправления.

Подразделяются обучающиеся и по типу деятельности:

– Первый тип – это передовики и пионеры во всем, они отличаются высокими результатами учёбы, чрезмерной социальной активностью, их всегда знают преподаватели, ино-

### Преодоление коммуникативных барьеров

Понимание психологических особенностей обучающихся важно с позиций преодоления коммуникативных барьеров в связке «преподаватель – студент». Зачастую понимание психологии, осознание личностных трудностей позволяет снять эти барьеры.

Наиболее частые ошибки педагогов, проводящие к появлению коммуникативных барьеров, можно свести к следующему:

- Высокомерие и неуважение к студенту;
- Недоучёт индивидуальных особенностей обучающегося;
- Неадекватные действия преподавателя по отношению к студенту;
- Сознательное невосприятие преподавателя как своего наставника, неприятие его требований.

Преодолевать барьеры помогает эмоциональная эмпатия, интерес преподавателя к обучающемуся, желание помочь в освоении программы, способность к педагогической импровизации, умение управлять собой даже в самых критических ситуациях, умение подобрать индивидуальных подход к каждому обучающемуся и др.

Таким образом, представления о типологии студентов медицинского и фармацевтического вуза, а также знание особенностей возрастного изменения их личностей, а также особенностей психологии развития, позволяют членам профессорского-преподавательского состава образовательной организации более квалифицированно подходить к реализации учебного взаимодействия и преодолению коммуникативных барьеров.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсут-

ствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 09.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айсмонтас Б.Б. Педагогическая психология: Схемы и тесты. – М.: ВЛАДОС-пресс, 2006. – 207 с.
2. Ананьев Б.Г. Человек как предмет познания. – СПб., 2002. – 492 с.
3. Белогурова В.А. Научная организация учебного процесса: Учебное пособие для вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 448 с.
4. Зимняя И.А. Педагогическая психология. – М.: Университетская книга, Логос, 2007. – 384 с.
5. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Колесникова О.В. и др. Влияние личностных качеств студентов первых курсов на процесс адаптации в медицинском вузе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №7. – С.71-74.
6. Ключникова О.Н., Ключникова М.О., Ключников О.В. Учебный диалог как способ дидактического взаимодействия // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. – 2014. – Вып. 3. – С.100-102.
7. Мурзина С.М. Психология и типология личности студента // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Гуманитарные и социальные науки. – 2010. – №1. – С.307-314.
8. Окладников В.И. Личность (типология, адаптация, коррекция). – Иркутск, 2010. – 217 с.
9. Окладников В.И. Личностно-типологический подход в вузовской педагогике // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №7. – С.39-40.
10. Осипок Н.В. Развитие личностных качеств студентов-медиков во время прохождения производственной практики в должностях младшей медицинской сестры и медицинской сестры // Вестник Балтийской педагогической академии. – 2009. – Вып. 92. – С.67-70.
11. Парахонский А.П., Венглинская Е.А. Развитие творческих способностей личности в условиях непрерывного высшего сестринского образования // Альманах сестринского дела. – 2013. – Т. 6. №2. – С.38-44.
12. Педагогика и психология высшей школы / Под ред. М.В. Булановой-Топорковой. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 512 с.
13. Психология и педагогика высшей школы: Учебное пособие / Под ред. А.А. Деркача. – М.: Изд-во РАГС, 2010. – 258 с.

## REFERENCES

1. Aysmontas B.B. Educational psychology: Schemes and tests. – Moscow: VLADOS Press, 2006. – 207 p. (in Russian)
2. Ananiev B.G. Man as an object of knowledge. – St. Petersburg, 2002. – 494 p. (in Russian)
3. Belogurova V.A. The scientific organization of educational process: Textbook for universities. – Moscow: GEOTAR Media, 2006. – 448 p. (in Russian)
4. Zimnyaya I.A. Pedagogical psychology. – Moscow: University Book, Logos, 2007. – 384 p. (in Russian)
5. Karabinskaja O.A., Izatulin V.G., Kolesnikov O.V., et al. Influence of personal qualities of students of the first courses on adaptation process in medical higher school // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – №7. – P.71-74. (in Russian)
6. Klyushnikova O.N., Klyushnikova M.O., Klyushnikov O.V. Teaching dialogue as a way of didactic interaction // Sistema menedzhmenta kachestva: opyt i perspektivy. – 2014. – Is. 3. – P.100-102. (in Russian)
7. Murzina S.M. Psychology and typology of student's personality // Uchenie Zapiski Orlovskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Gumanitarnye I Sotsialnie Nauki. – 2010. – №1. – P.307-314. (in Russian)
8. Okladnikov V.I. Person (typology, adaptation, correction). – Irkutsk, 2010. – 217 p. (in Russian)
9. Okladnikov V.I. Personal and typological approach to higher school pedagogics // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – №7. – P.39-40. (in Russian)
10. Osipok N.V. Development of personal qualities of medical students during their practical training as a junior nurse and nurse // Vestnik Baltijskoj pedagogicheskoy akademii. – 2009. – Is. 92. – P.67-70. (in Russian)
11. Parakhonsky A.P., Venglinskaya E.A. Development of creative abilities of the person in the conditions of continuous Higher Nursing Education // Almanah sestrinskogo dela. – 2013. – Vol. 6. №2. – P.38-44. (in Russian)
12. Pedagogy and psychology of higher education / Ed. M.V. Bulanova-Toporkova. – Rostov-on-Don: Phoenix, 2006. – 512 p. (in Russian)
13. Psychology and pedagogy of higher education: Textbook / Ed. AA Derkach. – Moscow: Publishing House of RAGS, 2010. – 258 p. (in Russian)

### Информация об авторах:

Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@mail.ru;  
Жукова Елена Викторовна – доцент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, дом 1, e-mail: zhuklen@yandex.ru; Погорелова Ирина Геннадьевна – доцент кафедры, к.м.н., e-mail: pogorelova\_irine@mail.ru;  
Варавко Юлия Олеговна – ассистент кафедры, к.м.н., e-mail: roza1983@mail.ru.

### Information About the Authors:

Kalyagin Alexey N. – Head of Department, MD, PhD, DSc, 664046, Irkutsk, post box 62, e-mail: akalagin@mail.ru;  
Zhukova Elena V. – Associate Professor, MD, PhD, 664003, ul. Red Rebellion, Building 1, e-mail: zhuklen@yandex.ru;  
Pogorelova Irina G. – Associate Professor, MD, PhD, e-mail: pogorelova\_irine@mail.ru; Varavko Yulia O. – assistant of the department, MD, PhD, e-mail: roza1983@mail.ru.



# ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

© ОКЛАДНИКОВ В.И. – 2015  
УДК: 17:61

## К ВОПРОСУ О ДУХОВНОМ ДИАГНОЗЕ В МЕДИЦИНЕ

Владислав Иванович Окладников

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)

**Резюме.** Статья отражает 20-летний опыт кафедры нервных болезней в диагностике и лечении пациентов с психосоматическими расстройствами в клинике нервных болезней ИГМУ.

**Ключевые слова:** духовный диагноз, адаптация и нарушение адаптации личности.

## TO THE QUESTION ABOUT THE SPIRITUAL DIAGNOSIS IN MEDICINE

V.I. Okladnikov

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The article reflects a 20-year experience in the diagnosis and treatment of patients with psychosomatic disorders in the clinic of nervous diseases of the ISMU.

**Key words:** spiritual diagnosis, adaptation and adaptation's disorder of personality.

Вопрос о необходимости «духовного диагноза» в медицине поставил в 1997 году выдающийся отечественный психиатр профессор Д.Е. Мелехов [7]. Неврологи под духовностью понимают 1) психическое состояние, детерминированное с неокортексом, социумом и мирозданием (Творцом), определяющее психические процессы (мышление, внимание, память и др.), обеспечивающее способность сознания и духовность личности работать с идеальными образцами ценностей; 2) результат проявления этой способности в виде сформированного персонального набора ценностных ориентаций; 3) волевую активность (доминирующую мотивацию), направленную на выполнение избранных ценностей [11]. При этом залогом душевного здоровья человека и его психосоматического благополучия является гармоническое единство мировосприятия и мировоззрения, рационального и иррационального восприятия мира.

Формирование мировоззрения и духовности человека проходит несколько стадий. Головной мозг и психика начинают развиваться антенатально. Эти процессы отражаются в четырех *базисных перинатальных матрицах*, изученных С. Грофом [4].

После рождения в течение полугодия формируется личная бессознательная сфера и *архаично-сенсорное мировоззрение*. В это время человек на основе сенсорики осваивает физический мир. До 2-х летнего возраста продолжается *формирование эмоционально-эгоцентрического мировоззрения*. С 2-х до 7 лет развивается сознание, на основе логики и речи формируются символы и концепты, завершается развитие *мифологического мировоззрения*, освоение мира происходит на основе сказок, мифов, структурируются архетипы, изученные К.Г. Юнгом [15]. До 14-летнего возраста продолжается развитие *рационалистически-партиципационного* эгоцентрического мировоззрения, в это время человек осознает себя как члена группы, клана, команды, нации. Это – лишь промежуточная стадия формирования духовности, здесь индивидуум еще не способен понять идеологию других партий, конфессий. Например, американский пастор Т. Джонс в штате Флорида демонстративно сжег Коран, что привело к народному волнению и человеческим жертвам. Норвежский террорист А. Брейвик расстрелял 77 человек, протестуя против «мультикультурализма». А мультикультурализм или *глобальное мировоззрение* формируется к 15-16 годам при гармоническом развитии личности на основе зрелого Эго и интеллекта. По мнению К. Уилбера [12] этой стадии развития достигает только около 4% популяции. Невозможность достижения глобального мировоззрения связана, как правило, с дезадаптацией личности (деперсонализацией) и известна в психологии как кризис идентичности [14]. В лучшем варианте на основе психофизиологической гармонии формируются

*интуитивно-иррациональные образы*, вступает в действие духовная доминанта, и развивающееся мировоззрение достигает стадии целостной личности в глобальном мире. Композитор Н.А. Римский-Корсаков писал: «Знаете ли, что значит в одно мгновение почувствовать величайшее единство мира, тончайшую и красивейшую связь между самой отдаленной звездой и микроскопической пылинкой, между величайшим гением человечества и зачатком нервной системы какого-нибудь червя...». Это – *экзистенциальное мировоззрение*, оно предполагает личную ответственность за свой выбор и существование. Однако диалектика экзистенциального мировоззрения формирует экзистенциальный кризис: «нельзя найти смысл жизни в космосе, лишенном смысла». На основе нехватки смысла жизни и одиночества личности развиваются депрессия и метафизический ужас. Первым экзистенциалистом был Экклезиаст: «Во многой мудрости много печали; и кто умножает познания, умножает скорбь». Экзистенциальный кризис формирует депрессию, аутодеструктивный синдром личности, психосоматическую диспозицию и склонность к суициду. Вспомним, например, как застрелился Треплев в комедии А.П. Чехова!

Выходом из этой кризисной ситуации является переход на следующую стадию развития духовности, формирование *экстрасенсорного мировоззрения*. Для этого необходим оптимальный баланс межполушарной активности головного мозга и действие «духовной доминанты». При этом достигается единство восприятия «Я в Мире» (левополушарная перцепция) и «Мир во Мне» (правополушарная перцепция), происходит объединение субъекта и объекта, постижение «Мировой Души». Еще раз вспомним чеховскую «Чайку»: «Общая мировая душа – это я!»

Следующая, восьмая стадия развития духовности связана с развитием интуиции, она отражает *мистико-божественное* состояние души. Девятый, *причинный* уровень духовности связан с полной интеграцией рациональных и иррациональных психических функций, с осознанием чистого, бессмертного «Я». При этом постигается творческий потенциал вселенной, осознается бесконечность пространства и вечность времени.

Трансперсональная психология выделяет также заключительный десятый, «*недуальный*» уровень духовности [12]. Сознание и космос воспринимаются как единая сущность. Основным мотивом эволюции и смысла жизни трансперсональные психологи считают стремление человека к исходному космическому единству.

Медицинский аспект проблемы связан с искажением гармоничной природы человека и развития сознания. Это возможно на каждом жизненном этапе, оно начинается с антенатальной и перинатальной патологии, оно сочетается

с энцефалопатиями, приобретенными в течение жизни. При органическом поражении головного мозга вначале страдает наиболее ранимая интровертная интуиция, затем мышление, эмоциональность; сенсорика и экстраверсия сохраняются дольше других функций. Это – отклонения от личностно-духовной нормы. Среди них – хорошо известные обсессивные варианты – *obsession*, навязчивость, одержимость; (демпфирование, акцентуация). Физиологические механизмы обсессии изучены Г.Н. Крыжановским [6] как концепция патологической детерминанты в патологии нервной системы. Нам представляется необходимым выделять также посессивные варианты – *possession*, полное овладение, бесноватость (это – амальгамирование, химеризация, декомпенсированная акцентуация, деперсонализация, мозаичный тип личности), именно в состоянии посессии совершаются суициды, преступления, нарушается психическое состояние человека в криминальной толпе [8]. На этой дизгармоничной основе формируются все патологические, аморальные, криминальные и деструктивные поступки человека. По-видимому, об этом говорил Махатма Ганди: «Семь смертных грехов в сегодняшнем мире: богатство без труда, удовольствие без совести, знания без характера, бизнес без морали, наука без человечности, религия без жертвенности и политика без принципов». Методы борьбы с обсессией и посессией включают неспецифические и специфические звенья: подавление различных звеньев патологической системы и всей системы в целом, ослабление связей между частями патологической системы, ее дестабилизацию, воздействие на гиперактивную детерминантную структуру и на эффекторные звенья патологической системы, создание и активацию «антисистемы», подавляющей действие патологической системы.

Кризис духовности Э. Дюркгейм [5] называл аномией (*anomia* – отсутствие закона). Он имеет две разновидности: кризис *идентичности* и *экзистенциальный* кризис. Первый – более свойственен молодому возрасту, второй – зрелому. Оба характеризуются дезадапционным состоянием личности и формированием аутодеструктивного синдрома.

Дизгармония личности и аутодеструктивный синдром привели к возникновению многочисленных проблем, включая угрозу самоуничтожения человечества. Оно может произойти, когда деструктивные тенденции дисгармоничной части человечества достигнут критической величины. Это имел в виду К.Г. Юнг [15], говоря, что «будущее человечества подвешено на тонкой нити, название которой – психика человека». Суть проблемы – «во внутреннем мире, кризисе самого человека, его разладе с реально существующим миром, – миром, как никогда стремительно и радикально меняющимся прямо на глазах. И человек волей-неволей вынужден признать, что ключ к спасению заложен в нем самом, в его внутренней трансформации», - писал в 1977 году А. Печчеи [9], основатель и президент Римского клуба. Эту необходимую трансформацию он назвал Человеческой революцией и Новым Гуманизмом. «Человеческое развитие представляет собой ту цель, на достижение которой должны быть направлены концентрированные совместные усилия всего человечества» (А. Печчеи, 1985). Новый Гуманизм – это восстановление гармонии каждого человека в отдельности и через нее – сохранение стабильности и здоровья человечества в целом.

Клиническая персонология способствует решению этой актуальной и перспективной задачи [8]. Личностная гармония, основанная на установлении информационно-энергетического асимметричного равновесия в рамках «золотого интервала», является необходимым условием для развития человека. При этом достигается *личностно-соматическая интеграция*, необходимая для лечения и профилактики личностно-соматической дисфункции. При этом становится успешной социализация индивидуума, совершенствуется *душевное состояние* человека, что проявляется уменьшением тревожности; гармония личности создает основу для резонанса индивидуума с космическим информационным потоком, с ноосферой, при этом мобилизуется *духовная* составляющая человека. Гармоническое сочетание сознательного и бессознательного создает условия для формирования *сверхсознательного* в личности человека, которое выступает как инструмент подключения субъекта к высшим общечеловеческим ценностям, к ноосфере.

Личность в христианской антропологии рассматривается

в единстве духовных, душевных и телесных проявлений при доминирующей роли духа. Душа – это один из видов бытия, его диалектика состоит в единстве *становящегося* (мысли, чувства) и *нестановящегося*, то есть жизненно вечного. В.М. Бехтерев связывал бессмертие души с энергетической стабильностью [2]. А дух есть способность человека различать высшие ценности: добро и зло, истину и ложь, красоту и уродство. Духовный подход к человеку обогащает подход медико-биологический и завершает представление о личности человека [1]. Духовный аспект персонологии интегрирует теологию, культурологию и медицину.

Научный подход к изучению духовности человека связан с учением А.А. Ухтомского о *духовной доминанте* [13]. По представлению А.А. Ухтомского духовная доминанта определяет «духовную анатомию», вектор человеческого бытия, функциональное состояние организма на всех его уровнях. При этом слабые раздражители активируют наиболее покоряющиеся нейроны (принцип Икскуля), очень сильные раздражители тормозят возбужденные нейроны (принцип Геринга-Брейера). Только между этими зонами срабатывает принцип доминанты – раздражение подкрепляет имеющуюся реакцию, обеспечивая персистенцию доминанты, «сверхбодрствование». По нашему представлению – эта зона соответствует «золотому интервалу» персонограммы. На этой психофизиологической основе возникают условия для трансформации эмоциональности в этику и любовь, интеллекта – в мудрость, обычная интуиция формирует единство личности с мирозданием, в частности, религиозную интуицию; на основе развитой волевой сенсорики развивается экстрасенсорное восприятие и творческий потенциал. Духовная доминанта определяет психотип человека, состояние его нервно-вегетативной и соматической сфер. Работа духовной доминанты на основе гармоничной психики приводит к формированию и развитию духовности. «Одухотворенность – это внутреннее возрастание», - писал Митрополит Антоний Сурожский.

Поставить *«духовный диагноз»* человеку так же важно, как и определить его психосоматическое состояние. Духовный диагноз в медицине, по нашему мнению, должен отражать степень развития мировоззрения, уровень одаренности индивидуума, творческую способность и адаптационное состояние личности. Духовный мир человека включает развитую интуицию, мудрость, этику, волевую активность и, как интеграцию этих качеств, *творчество*. По современным представлениям нейропсихологические механизмы творческого процесса включают несколько этапов: ядра миндалевидного комплекса выделяют доминирующую мотивацию, которая запускает поиск недостающей информации; гиппокамп извлекает из памяти информацию для формирования гипотез; правая лобная область их интуитивно оценивает; затем левое полушарие производит логический отбор лучшей гипотезы. Взаимодействие правого и левого полушарий обеспечивает «диалог фантазии и критики», лежащий в основе творческого процесса [10]. Физиологические механизмы творчества – это «сверхбодрствование» или доминанта А.А. Ухтомского и функциональная асимметрия полушарий. По нашим представлениям к этому необходимо добавить еще один – это *механизм асимметричной сбалансированности, гармоничности психических функций*. Целенаправленный процесс адаптации и самоактуализации, субъективно воспринимаемый человеком как ощущение благополучия и счастья, возможен только с нормализацией личности и развитием духовности.

Процесс творчества может быть направлен на создание новых идей и творений, но он также должен быть использован для совершенствования внутреннего мира самого человека. «Развитие индивидуальной личности и всех присущих ей свойств – вот, по моему мнению, телескоп наш против недугов века, клонящегося к закату» (Н.И. Пирогов). Клиническое изучение духовно-личностной сферы человека может быть методом, позволяющим достичь психо-вегетативно-соматическое благополучие (коррекция сенсорики и эмоциональной сферы), повысить социальную адаптацию (коррекция рационально-логических функций) и установить гармонию личности с мирозданием, с ноосферой, с Абсолютом (интуитивно-духовное постижение, инсайт). Выдающийся отечественный психиатр Д.Е. Мелехов [7] писал: «для нас это – великий путь эволюции и космогенеза,

который естественно завершается новым этапом Духовного Царства и расцвета личности...». Творческий синтез знания и духовности является методом преобразования мира. Совершенствуя себя, мы изменяем мир внутри и вокруг нас! Профессор В.Ф. Войно-Ясенецкий (святитель Лука) говорил: «Нам нужно живое знание и зрячая вера, и только их синтез и неразрывная связь откроют возможность творческой жизни, ибо жизнь творят мудрые, окрыленные верой».

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии

конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несёт полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Автор разрабатывал концепцию и дизайн исследования и готовил рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 06.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев Д.А., Невьярович В.К. Наука о душевном здоровье. Основы православной психотерапии. – М.: Русский хронограф, 2001. – 512 с.
2. Бехтерев В.М. Основные принципы так называемой объективной психологии или психорефлексологии. – СПб., 1910. – №10, №11.
3. Войно-Ясенецкий В.Ф. Наука и религия; дух, душа и тело. – Ростов-на-Дону: Феникс, Троицкое слово, 2001.
4. Гроф С. За пределами мозга. – М.: Изд-во института трансперсональной психологии, 2001. – 497 с.
5. Дюркгейм Э. Социология. Ее предмет, метод и предназначение. – М.: Канон, 1995.
6. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. – М.: Медицина, 1980. – 358 с.
7. Мелехов Д.Е. Психиатрия и проблемы духовной жизни. – М.: Свято-Филаретовская московская высшая православно-

- христианская школа, 1997. – 51 с.
8. Окладников В.И. Личность (типология, адаптация, коррекция). – Иркутск, 2010. – 216 с.
9. Печчеи А. Человеческие качества. – М.: Прогресс, 1985.
10. Симонов П.В. Лекции о работе головного мозга. – М.: ИП РАН, 1998. – 94 с.
11. Трошин В.Д. Нервные болезни (профилактика и лечение). – Нижний Новгород: НГМА, 2004. – 830 с.
12. Уилбер К. Око духа. Интегральное видение для слегка свихнувшегося мира. – М.: Институт трансперсональной психологии, 2002. – 476 с.
13. Ухтомский А.А. Доминанта. – СПб, Питер, 2002. – 448 с.
14. Эриксон Э. Идентичность: юность и кризис. – М.: Прогресс, 2006. – 352 с.
15. Юнг К.Г. Психологические типы. – М., 1924.

## REFERENCES

1. Avdeev D.A., Nevyarovich V.K. The Science of mental health. The foundation of orthodox psychotherapy. – Moscow: Russian chronograph, 2001. – 512 p. (in Russian)
2. Bekhterev V.M. Basic principles of so-called objective psychology or psychoreflexology. – St. Petersburg, 1910. – № 10, 11. (in Russian)
3. Voyno-Yasensky V.F. Science and religion. Spirit, soul and body. – Rostov-on-Don: Phoenix, Trinity word, 2001. (in Russian)
4. Grof S. Beyond the Brain. – Moscow: Publishing house of institute transpersonal psychology, 2001. – 497 p. (in Russian)
5. Durkheim E. Sociology. Its subject, method and purpose. – Moscow: Canon, 1955. (in Russian)
6. Kryzhanovsky G.N. Determinantal structures in the pathology of the nervous system. – Moscow: Meditsina, 1980. – 358 p. (in Russian)
7. Melekhov D. E. Psychiatry and problems of spiritual life.

- Saint – Moscow: Philaret's Moscow orthodox cristian scool, 1997. – 51 p. (in Russian)
8. Okladnikov V.I. Personality (typology, adaptation, correction). – Irkutsk, 2010. – 216 p. (in Russian)
9. Peccei A. Human qualities. – Moscow: Progress, 1985. (in Russian)
10. Simonov P.V. Lectures on brain. – Moscow: IP PAS, 1998. – 94 p. (in Russian)
11. Troshin V.D. Nervous diseases (prevention and treatment). – Nizhny Novgorod, 2004. – 830 p. (in Russian)
12. Wilber K. The eye of spirit. An integral vision for a world gone slightly mad. – Boston-London: Shambala, 1997.
13. Ukhtomsky A.A. Dominanta. – St. Petersburg: Peter, 2002. – 448 p. (in Russian)
14. Erikson E. Identity: youth and crises. – Moscow: Progress, 2006. – 352 p. (in Russian)
15. Yung K.G. Psychological types. – Moscow, 1924. (in Russian)

### Информация об авторе:

Окладников Владислав Иванович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

### Information About the Author:

Okladnikov Vladislav Ivanovich – Phd, MD, DSc, Professor of ISMU, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1.



# СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© БЛОХИНА Н.Н. – 2015  
УДК: 615(092)

## СВЯТИТЕЛЬ МОСКОВСКИЙ ФИЛАРЕТ И «ИНСТИТУТ СЕРДОБОЛЬНЫХ ВДОВ»

*Наталья Николаевна Блохина*

(Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, директор – акад. РАН, д.ф.н., д.м.н., проф. Р.У. Хабриев)

**Резюме.** В статье рассматривается деятельность святителя Филарета Московского по совершенствованию русского «Института сиротных вдов». Начиная с 1815 года, каждый год, в присутствии значимого числа государственных и официальных лиц в С-Петербурге вступало в жизнь новое пополнение профессионально подготовленных «сиротных вдов». Пройдя годичное испытание, после приведения к присяге, каждой из сиротных вдов вручался золотой крест на зеленой ленте с надписью на одной стороне «Всех скорбящих радость», а с другой «Сиротнице». С 1818 по 1819 гг. проходили испытательный срок сиротные вдовы из «Московского Вдовьего Дома». В 1819 году было принятие ими присяги. В задачу святителя Филарета Московского входило духовное пробуждение у русских сиротных вдов самых лучших духовных качеств как основы «Института сиротных вдов» – будущей государственной российской больницы системы «Института ухода за больными». Сочувственное отношение святителя Филарета Московского к деятельности сиротных вдов свидетельствовало о важности возлагаемых на них в то время обязанностей. Его понимание тягот их труда, его сочувствие становились нравственной поддержкой сиротных вдов на их трудном поприще. Примером своей жизни, высотой своего духа он смог пробудить их доверие к себе, к своим силам, он вдохнул веру в их будущий подвижнический путь. Святитель Филарет Московский становился высоким нравственным авторитетом, примером служения Богу и Отечеству и заботливым старшим другом. Весь свой духовный опыт, приобретенный за время своего служения, и всю свою мудрость он вложил в терпеливое духовное наставничество. Он никому не отказывал ни в совете, ни в утешении. И поэтому его требования относительно образцовой постановки труда сиротных вдов были восприняты последними вполне естественно и старательно ими выполнялись в жертвенном служении больному человеку.

**Ключевые слова:** «Институт сиротных вдов», святитель Филарет Московский, «Институт сиротных вдов», клятвенное обещание.

## THE ST. PHILARET OF MOSCOW AND «THE INSTITUTE OF COMPASSIONATE WIDOWS»

*N.N. Blokhina*

(National research Institute of public health named after N.A. Semashko, Moscow, Russia)

**Summary.** The article considers the activities of the St. Philaret of Moscow on the improvement of the Russian “Institute of compassionate widows”. Since 1815 year, every year, in the presence of a significant number of state and officials in St. Petersburg came to life a new addition to professionally trained “compassionate widows”. After a yearlong test, after the inauguration, each of the compassionate widows were given a gold cross on a green ribbon with the inscription on one side “All the afflicted” and “Mercy”. From 1818 to 1819, he was under probation compassionate to the widow of “Widow’s Moscow House”. In 1819 it was their acceptance of the oath. The task of prelate Filaret of Moscow was part of the spiritual awakening of the Russians compassionate widows the best spiritual qualities, as the basis “of the Institute of compassionate widows” – a future state of the Russian health insurance system, “Institute of nursing”. Sympathetic attitude of prelate Filaret of Moscow to the activities of the compassionate widows testified to the importance assigned to them in the time of duties. His understanding of the burdens of their labour, his sympathy became a compassionate moral support in their difficult assignments. The example of his life, the height of his spirit, he was able to awaken their confidence, to their forces, breathed faith in their future ascetic path. The St. Philaret of Moscow had become the highest moral authority, an example of service to God and Fatherland and caring older friend. All his spiritual experiences during his service and all his wisdom he invested in patient spiritual mentoring. He never refused, neither in the Council nor in the consolation. And so his requirements on a way of statement of work of compassionate widows were considered the last quite naturally and diligently discharging in sacrificial Ministry to a sick person.

**Key words:** “Institute of compassionate widows”, St. Philaret of Moscow, “the Institute of compassionate widows”, an oath.

Чем далее развивался «Институт сиротных вдов», тем очевиднее становилась польза приносимая им, тем большим вниманием, льготами идущими от государства пользовались «сиротные вдовы» [3].

Следовательно существенной задачей императрицы Марии Федоровны как представительницы государственной власти являлось то, чтобы подчинить проводимую ею государственную политику соответствующим духовным целям и задачам.

В Москве «сиротные вдовы» приступили в качестве испытуемых к своей работе в «больнице для бедных» в 1818 г. Наставницами для них стали петербургские сиротные вдовы. В Москве первое торжественное принятие присяги сиротными вдовами

состоялось в декабре 1819 г.

21 ноября 1819 г. последовал рескрипт государыни императрицы Марии Федоровны о посвящении вдов, находившихся на испытании, в звание «сиротных вдов», обращенный к опекуну, управлявшего Московским Вдовьим Домом П.П. Нарышкину. Этот рескрипт давал подробные указания каким образом должно было проходить торжественное посвящение прошедшим подготовку шести «сиротных вдов» уже в Москве: «... прошу Вас учредить так, чтобы торжественное введение их в сие звание последовало в день рождения императора, Любезнейшего Моего Сына, 12 наступающего декабря месяца, для чего на сей первый раз потребное число знаков отличия сего разряда к Вам от меня до-

ставлено будет, а платье, для сих вдов установленное, получите из здешнего Вдовьего Дома, одно образцовое, и нужное количество камлота на постройку прочих».

Императрица Мария Федоровна писала из С-Петербурга далее: «Потом сделайте Мне удовольствие и заблаговременно до торжества съездить к преосвященному Митрополиту Московскому и, уведомив его о моем намерении, чтобы 12 декабря избранные шесть вдов торжественно вступили в звание сердобольных (выделено нами –авт.), попросите его, так как он сам по причине праздника быть не может, чтобы назначил кого заблагорассудит вместо себя для совершения священнодействия при сем случае в церкви Вдовьего Дома и позволил бы привести сих вдов к нему для получения его архипастырского благословения, как это здесь было. А в назначенный день пошлите их к нему с смотрителем Вдовьего Дома; в самый же день торжества, после Божественной литургии, совершающий священнодействие делает сердобольным вдовам соответствующее предмету поучение, приводит их к присяге по форме, нарочно для того сочиненной и приложенной при моем повелении, и, за отсутствием Моим, воспрещающим Мне самой возложить на них знаки отличия, как я в первый раз и здесь сделала, он же возложит на них сии знаки, а впредь возложение оных делается Вами. После совершения всего обряда, вдовы сии получают через Вас свидетельство на звание сердобольных, о том публикуется о сем учреждении в газетах, на какой конец прилагаю здесь копию с формы, по которой здесь в подобном случае публикация была напечатана» [3].

Таким образом, каждый год, и в Санкт-Петербурге и в Москве, в присутствии значимого числа государственных и официальных лиц в церковной обстановке, торжественно вступало в жизнь новое пополнение профессионально подготовленных сердобольных вдов.

После годичного испытания, после приведения к присяге, каждой из сердобольных вдов вручался золотой крест на зеленой ленте с надписью на одной стороне «Всех скорбящих радость», а с другой «Сердоболие», который носился ими пожизненно.

Императрица Мария Федоровна дала пример бережного отношения к традиции и оставалась примером для подражания. И поэтому закономерно, что в церемонии принятия клятвенного обещания появлялись свои строгие нормы. Создаваемый вдовствующей императрицы Марии Федоровны «Институт сердобольных вдов» был достоин такого особо ответственного подхода к принятию клятвенного обещания сердобольными вдовами со стороны государственных лиц.

Так, посвящение в сердобольные вдовы становилось неотъемлемой частью государственной жизни, а подробная до тонкости торжественная церемония приведения к присяге сердобольных вдов становилась олицетворением высокого статуса сердобольных вдов и также делало их эталоном профессионального поведения у постели больного.

Долгое время затруднительно было найти свидетельства современников – тех, которые были бы хорошо знакомы с деятельностью «Института сердобольных вдов». Трудность поиска состояла в том, что не каждый из государственных лиц отмечал такое важное событие, как принятие присяги сердобольными вдовами в своих дневниках или в своей переписке.

К настоящему времени мы располагаем 3-мя фрагментами из переписки Александра Булгакова со своим братом: от 12 декабря 1821 г., от 12 декабря 1822 г. и 13 декабря 1823 г. [1].

Принятие присяги проводилось в Москве святителем Филаретом Московским. Кем являлся А.Булгаков в то время? Александр Яковлевич Булгаков (1781-1863) чиновник по особым поручениям при московском генерал-губернаторе (1809-1832), московский почтовый директор (1832-1856).

Приведем значимый фрагмент переписки: помеченный «12 декабря 1821 года». Александр Булгаков на-

писал своему брату: «Петр Петрович Нарышкин звал меня в свой Вдовый дом, где служил Филарет, и было посвящение четырех сердобольных вдовиц. Преосвященный говорил речь, тронувиую всех; вдовицы рыдали, и он сам так был тронут, что заплакал. Как он говорит хорошо! Жаль только, что голос его слаб и что, вероятно, не все, могли его слышать. Я забрался к нему поближе. Он начал историческим начертанием человеколюбивого сего учреждения, описал добродетели Августейшей учредительницы, а потом делал увещания и наставления вдовицам, надел на них кресты золотые на зеленой ленте, приводил их к присяге» [1].

Многое переживший в жизни Александр Булгаков будучи современником сердобольных вдов – тех «сердобольных», которые в тот знаменательный день 12 декабря 1821 г. принимали присягу, все-таки не смог до конца понять происходившего на его глазах важнейшего государственного акта: принятия присяги – клятвенного обещания, свидетельствующего о том, что все силы «сердобольных вдов» будут отданы больному человеку.

Образно и точно описанный и воспроизведенный А. Булгаковым в своей переписке акт торжественного принятия присяги сердобольными вдовами позволяет нам буквально присутствовать при этой присяге. Хотя эти записи краткие, но и сегодня найденные нами фрагменты переписки поражают искренностью переживаний лиц, вступающих на поприще служения больным и страждущим.

Во время принятия присяги, Святитель Филарет Московский, говоря свое сокровенное слово, обращенное к сердобольным вдовам, заставил их заплакать. Это могло произойти потому, что их соединила боль совместного сопереживания.

Каждый из официальных лиц, присутствующих на церемонии принятия присяги сердобольными вдовами, по-своему переживал торжественность происходящего события. В день принятия присяги сердобольными вдовами святитель Филарет Московский проводил церковную службу, стремясь подчеркнуть важность совершающегося. И он смог этого достичь своей пронзительной службой, которую совершал, с невероятным духовным подъемом.

Здесь нужно сказать о том, что своим высоким моральным авторитетом и своим духовным подвигом святитель Филарет Московский в то время оказывал влияние на представителей всех сословий русского общества. Служба и проповеди Святителя Филарета Московского всегда были наполнены глубочайшим содержанием. Неустанный труд святителя Филарета над душами сердобольных вдов было сродни своеобразному явлению в Русской Православной Церкви как старчество. Старцы своим духовным подвигом и своим высшим духовным авторитетом веками оказывали влияние на русское общество.

Будучи занятым, участвуя в российских государственных делах, он не упускал из виду «сердобольных вдов». Святитель Филарет Московский был хорошо знаком с их трудом. Он отличал сердобольных вдов за их светлую возвышенную душу. Он ясно видел как приходилось им подвижнически работать. В личном же его общении с сердобольными всегда царил внутренний глубочайший мир.

Он был близок сердобольным вдовам при их служении больным во время прохождения ими испытательного срока. Святитель Филарет Московский искренне переживал момент принятия присяги и движимый любовью, понимая какие тяготы ожидают сердобольных вдов на их поприще, он нашел слова, которые сделали принятие присяги «сердобольными» прикровенной. Кроме того, святитель Филарет Московский смог увидеть в благочестивых сердобольных вдовах лучших представительниц высокой духовной жизни, проявивших в своей труженической жизни по уходу за больными, подвиг любви, сопровождаемый молитвой. Он явился тем пастырем, который реально увидел в совер-

шаемых ими делах каждодневный подвиг сердобольных вдов. Именно в благочестивых сердобольных вдовах он видел достойных дочерей своего Отечества.

И вот, наконец, торжественное принятие сердобольными вдовами присяги. Сердобольные вдовы, достойно прошедшие свой испытательный срок, предстояли пред ним особенно с «просветленными лицами» и вполне осознанно могли принять клятвенное обещание. Предстоявшие пред ним женщины – «сердобольные вдовы», уже много выстрадавшие на своем жизненном пути и через свое страдание ставшие человечнее, заботливее, сострадательнее.

Святитель Филарет Московский благословлял сердобольных вдов на долгий и трудный путь служения больным людям. Этот путь был непростым путем. И он знал на какое трудное дело он дает свое благословение. Искренне переживая момент принятия присяги, движимый любовью, святитель Филарет, понимая какие тяготы ожидают сердобольных вдов на их поприще, не мог не разделить чувства вступающих в дело служения больному человеку «сердобольных вдов», и все присутствующие государственные лица засвидетельствовали, что в момент принятия присяги сердобольных вдов на глазах его появились слезы. Святитель Филарет Московский не стеснялся своих слез. И очевидцы происходящего почувствовали в совершавшемся пред их глазами какое-то откровение. Это явилось редчайшим чистосердечным проявлением его духа.

К сожалению, мы не располагаем к настоящему времени, содержанием речи святителя 1821 года. Но, в многолюдном собрании «сочинений святителя Филарета Московского» нами найден текст его проповеди более позднего времени, сказанной им пред обетом, даваемым сердобольными вдовами.

Святитель Филарет говорил: «Чтобы распространять между человеками свет, или иначе сказать истину и добро, для сего, кажется, мы не знаем более открытых способов, как три следующие: слово, власть, пример. Слово действует убеждением, власть – праведно употребляемым могуществом, пример располагает к подражанию. <...>. Но что еще скажем более близкое к тем, которых состояние подобно не граду, стоящему верху горы, но, может быть, только хижине под горою? Неужели может и их свет просвещаться пред человеки? - Почему не так? И малый светильник в хижине увидит блуждающий странник, и пойдет на его свет, и найдет в хижине спасение от холодной ночи или зверя, и успокоится в безопасности, и обрадуется странноприимству. И скромное доброе дело человека, невидимого в мире, если одушевлено добрым и святым намерением, есть дело света, которое действует в сем качестве, привлекая к добру: и даже, под управлением Провидения, простирает иногда свое действие на неизмеримую даль.

Посмотрите на указанную Сердцеведцем вдовицу, которая по избытку благочестивого усердия, последние две лепты положила в сокровище храма. Какое маленькое доброе дело! Но пред сколькими миллионами человек просветилось оно и еще будет просвещаться в Евангелии, уча одних делать добро и при малых способах, а других, и в малых делах, и в малых людях, высоко ценить доброе чувство и святую мысль.

И вот поощрительный пример и для вас, благолюбивые вдовицы, избранные и избранные в человеколюбивое служение болящим. Не блистательное дело, посидеть у одра болящего, верно подать ему врачество, послужить его покою, сказать ему слово утешения: но если сие, одушевлено будет чувством христианской любви, святою заботою и молитвою о мире души болящего: то будет ваше скромное дело делом света для ближнего, и вашу совесть озарять будет светом внутреннего утешения. И никто из нас братья да не уклоняется от заповеди всеобщего Святодавца. Каждый да творит добро по возможности, и да светит делами света, если наряду с великими светилами, то хотя между малыми звездами. Хорошо быть хотя бы малою искрою в том Божием небе,

где и малая искра светлее и прочнее здешнего солнца. Тако да просветится свет ваш. Аминь» [6].

Кем являлся преосвященный Филарет, о котором так тепло написал А.Булгаков?

Филарет (в миру Василий Михайлович Дроздов) (1782-1867), святитель. Окончил Троицкую Духовную семинарию (1800-1803). Преподаватель семинарии (1803). Принял постриг (1808), иеромонах (1809), преподаватель Санкт-Петербургской Духовной Академии (1810), архимандрит (1811). Профессор богословия (1814), епископ Ревельский, викарий Санкт-Петербургской епархии (1817), архиепископ Тверской и Кашинский, член Святейшего Синода (1819), архиепископ Ярославский и Ростовский (1820), Московский и Коломенский, священноархимандрит Троице-Сергиевой Лавры (1821), митрополит (1826). Автор историко-теологических и катехизаторских работ. Переводил на русский язык Священное Писание. Известный проповедник, он участвовал в составлении важнейших государственных актов. Удостоен ордена Андрея Первозванного. Во время принятия сердобольными вдовами присяги он являлся архиепископом одной из старейших и важнейших епархий – Московской и священно-архимандритом Свято-Троицкой Сергиевой лавры. С тех пор и до кончины своей Филарет стоял с честью и пользой во главе епархиального управления первопрестольного града, не прекращая вместе с тем учено-литературной деятельности и не переставая принимать живейшее и деятельное участие в делах как общецерковного, так и общегосударственного характера, призываемый к тому высшею властью. Именно на своем посту, в своей более чем 40-летней ипостаси как митрополит Московский Филарет стал известен всей России. Святитель Филарет (Дроздов), митрополит Московский, причислен к лику святых, прославлен Русской Православной Церковью в 1993 г. Почти полвека управлял Филарет Московскую епархию, сначала в сане архиепископа, а затем в сане митрополита Московского. Это время было самым замечательным периодом и в истории не только Московской епархии, и в истории Русской Православной Церкви XIX столетия. Как истинный архипастырь, Филарет во все вникал сам, был полным и настоящим хозяином в своей епархии, зорко наблюдал за всеми подчиненными органами управления, везде и на все налагал печать своих мудрых резолюций, распоряжений и суждений [2]. Гражданские ведомства также находились в поле его зрения. Он даже составлял протоколы как, например, в 1830 холерном году он составил важное положение: «б очищении (дезинфекции) товаров». И на все он находил время и притом, если что говорил, писал или делал, то всегда со знанием дела и глубокою основательностью и глубокой сердечностью. Он вел обширнейшую глубоко-назидательную переписку, составившую несколько томов в печатном издании. Его ум и неутомимая деятельность нужны были и в гражданском ведомстве. Дела гражданского ведомства, соприкасающиеся с церковными, находились в его сфере. Он редактировал многие части законоположений, находящихся в «Своде законов» Российской Империи. Ему принадлежало составление или редакция таких важных государственных актов, как акт о престолонаследии после бездетного императора Александра I и многие другие. Митрополит Московский Филарет был мудрым, проницательным и неутомимым деятелем, где только он не бывал, все и везде как-то невольно подтягивались.

Его подвижническая жизнь «делала его истинным святителем и еще более возвышала его значение, делала имя его народным» [2]. Он принимал большое число посетителей и широко занимался благотворительной деятельностью. Он по-отечески заботился о благоустройстве и преуспейнии и нового «Института ухода за больными» – «Института сердобольных вдов». «Институт сердобольных вдов», для умудренного жизнью святителя Филарета Московского, как и всех возникших в дальнейшем «Институтов ухода за больными», стал делом



государственной важности.

Строки же писем А. Булгакова своему брату поражают искренностью переживаний лица, ставшего очевидцем важного события – вступления «сердобольных» на поприще служения больным страждущим. Фрагмент переписки А.Булгакова дает возможность увидеть то, чему он был свидетелем – совершающегося на его глазах государственного акта принятия присяги сердобольными вдовами. Строки письма А. Булгакова передают нам чистоту души и сердечную простоту святителя Филарета Московского.

Александр Булгаков в своей переписке выразил свои мысли, мысли-современника, касательно дела ухода за больными. Александр Булгаков писал своему брату: *«Препровождаю экземпляр клятвенного обещания. Оно также сочинено им. Обязанности ужасные! Кажется, выполнить их есть вещь сверхъестественная. Я понимаю, что брату можно всем жертвовать для брата, матери для дочери, отцу для сына, мужу для жены, или другу для друга; но тут вдовица должна все в мире забыть и всем жертвовать для первого больного, для незнакомого, стараниям ее вверяемого. Вот торжество добродетели, истинное христианство! После было молебствие за здравие государя. П.П. познакомил меня с пресвященным. Видно что умница»* [1].

Святитель Филарет Московский, судя по свидетельству А. Булгакова, являлся автором текста упомянутого клятвенного обещания. Требования по отношению к сердобольным вдовам были очень высокими, что вызывало искренне восхищение его сердобольными вдовами.

Святитель Филарет Московский поразил А. Булгакова своей мудростью. Он являл собой священнослужителя удивительного по чистоте, по незабываемой мудрости, олицетворявшим любовь и являвшим собой пример для многих. Его сердце, разделяло с «сердобольными вдовами» их переживания, связанные с их будущим длительным и ответственным путем служения больному человеку.

Текста клятвенного обещания «сердобольных», созданного святителем в 1821 году, мы, к сожалению, не нашли. Но, в «Уставе Санкт-Петербургского Вдовьего дома» (СПб., 1842) мы находим сведения о сохранившейся части того обета, который произносили «сердобольные вдовы» в момент своей присяги. По содержанию обет был близок клятве «сердобольных вдов»: *«Желая... подражать сердобольию... Иисуса Христа, из любви к страждущему человечеству исцеляющему всякий недуг и всякую болезнь... клянусь..., что доколе сил моих достанет, употреблять буду все мои попечения и труды на богоугодное служение болящим..., буду тщательно соблюдать все, что по настоянию врачей призвано будет полезным и нужным для восстановления здоровья вверенных моему попечению болящих..., что по долгу христианского милосердия не только буду заботиться о телесном, но и о душевном здоровье болящих..., буду по возможности стараться моим примером и советом располагать и самих болящих к молитве веры, спасающей больных...»* [7].

Даваемое сердобольными вдовами клятвенное обещание вполне сопоставимо с той гражданской и военной служебной присягой, которая давалась в то время в Российской Империи гражданскими служащими и военнослужащими. Нами найдено свидетельство специалиста в области российского права Я.И. Баршева, который выступил со своей речью на публичном акте Императорского Александровского лицея 9 января 1852 года: «Присяга», – по мнению профессора доктора прав Я.И. Баршева, – не есть простой обряд, нужный для впечатления на зрителей, помертвый знак, под которым не таится высокая и существенная идея, но действие, освященное церковью, чувствительный вид которого весь проникнут внутреннюю, духовную, священную силою» [4].

Я.И. Баршев предлагал тем государственным ли-

цам, которые слушали его, вникнуть в «значение, сущность и образ присяги». Он, глубоко знающий область российского права, в своей речи на публичном акте Императорского лицея 9 января 1852 г., где присутствовало значительное число государственных официальных лиц и преподавателей Императорского Александровского лицея, свидетельствовал: «Что значит присяга вообще? Это есть акт совести и религии, при котором призывается Бог в свидетели истины какого-либо слова, и как судья и воздаятель в случае неправды» [4].

В его речи присутствует еще одно верное наблюдение: «В странах, где религиозные отряды присяги считаются маловажным, где поэтому нет их, где присяга есть акт не религиозный, а только – что гражданский, где требует ее светское лицо, без посредства духовного, там присяга не имеет силы и уважения, там непрестанно клятвенное нарушение». Это последнее существенное свидетельство профессора Я.И. Баршева, применительно к сердобольным вдовам, дававшим клятвенное обещание в церковных храмах, говорило о том, что уже в самом начале своего пути создаваемые российские «Институты ухода за больными» шли в верном направлении, в отличие от других стран.

К присяге сердобольных вдов приводили ежегодно. Вот почему, ровно через год, в переписке Александра Булгакова от 12 декабря 1822 г. мы вновь видим его в мундире своего ведомства, в храме Московского Вдовьего Дома в качестве очевидца, торжественно принимаемой сердобольными вдовами присяги.

Письмо Александра Булгакова от 12 декабря 1822 г.: *«надобно ехать слушать обедню во Вдовий дом: звал Петр Петрович; там будет посвящение нескольких сердобольных вдов. Обедать буду у князя Дмитрия Владимировича, а ввечеру собрание; то есть не выйду из мундира целый день»* [1].

Письмо от 13 декабря 1823 г.: *«Я был у обедни вчера во Вдовьем доме; служил Филарет, говорил прекрасную речь, а П.П. Нарышкин давал после, как всякий год, славный завтрак. Посвятили пять вдов в сердобольные. ... Был и князь Дмитрий Владимирович, но приехал к концу проповеди. За обедом, на коем было, верно, более 120 человек... обед был славный. Я видел тут Бенкендорфа, Орлова-Давыдова, генерала Турчанинова...»* [1].

Это письмо еще раз свидетельствует о том, что каждый год, когда вступало в жизнь новое пополнение профессионально подготовленных сердобольных вдов, во время принятия ими присяги присутствовали первые лица российского государства. А принятие присяги «сердобольными вдовами», становившееся традиционной, проводилось в то время в Москве святителем Московским Филаретом. Отмечалось это событие участниками проводимой церемонии и «славным завтраком», организованным опекуном Московского Вдовьего Дома П.П. Нарышкиным и «славным обедом», даваемым московским генерал-губернатором Д.В. Голицыным.

Таким образом, сердобольные вдовы, приняв в свое время на себя бремя обязанностей по уходу за больными, которое требовало крепких сил и неутомимой каждодневной деятельности, всегда видели по отношению сочувственное отношение святителя Московского Филарета, что свидетельствовало о важности возлагаемой на них тогда обязанности. Его понимание тягот их труда, его сочувствие становились нравственной поддержкой сердобольных на их трудном поприще. Примером своей жизни, высотой своего духа он смог пробудить их доверие к себе, к своим силам, он вдохнул веру в их будущий подвижнический путь.

Святитель Филарет Московский становился для сердобольных вдов высоким нравственным авторитетом, примером служения Богу и Отечеству и заботливым старшим другом. Весь свой духовный опыт, приобретенный за время своего служения, и всю свою мудрость он вложил в терпеливое духовное наставничество. И поэтому его требования относительно образцовой по-

становки труда сердобольных вдов были восприняты последними вполне естественно и ими старательно выполнялись.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несёт полную

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Автор разрабатывал концепцию и дизайн исследования и готовил рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 28.04.2015 г.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Братья Булгаковы Переписка. – Т. 11. Письма 1821-1826 гг. – М.: Захаров М, 2008 – 271 с.
2. Корсунский Филарет митрополит // Русский биографический словарь т. Фабер. – М., 1900.
3. Московский Вдовый Дом (1803-1903). – М., 1903. – 64 с.
4. Речь профессора доктора прав Я.И. Баршева, читанная на публичном акте Императорского Александровского лицея 9 января 1852 г. // Памятная книжка Императорского Александровского лицея на 1852-1853 г. – СПб., 1852.
5. Филарет (Дроздов), свт. Сочинения. – Т. IV. – М., 1882.
6. Устав Санкт-Петербургского Вдовьего дома. – СПб, 1842.

#### REFERENCES

1. Brothers Bulgakovs Correspondence. – Vol. 11. Letter 1821-1826. – Moscow: Zakharov M., 2008. – 271 p. (in Russian)
2. Metropolitan Filaret of Korsun // Russian biographical dictionary by T. Faber. – Moscow, 1900. (in Russian)
3. Moscow Widow's House (1803-1903). – Moscow, 1903. – 64 p. (in Russian)
4. Speech of Professor Dr. J. I. Barshev rights, read in a public act of the Imperial Alexander Lyceum 9 January g // Memorable book of the Imperial Alexander Lyceum in 1852-1853. – St. Petersburg, 1852. (in Russian)
5. Philaret (Drozdov), St. Works – Vol. IV. – Moscow, 1882. (in Russian)
6. The Charter of St.-Petersburg Widow's home. – St. Petersburg, 1842. (in Russian)

#### Информация об авторе:

Блохина Наталья Николаевна – к.м.н., e-mail: chervyakow@mail.ru

#### Information About the Author:

Blokhina Natalia – PhD, e-mail: chervyakow@mail.ru

## РЕЦЕНЗИИ

© ГОРЯЕВ Ю.А., КАЗАНЦЕВА Н.Ю. – 2015  
УДК: 614.2

### РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ Ю.И. ГРИНШТЕЙНА, В.В. ШАБАЛИНА «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ» (КРАСНОЯРСК, 2015)

*Юрий Аркадьевич Горяев, Наталья Юрьевна Казанцева*  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин)

**Резюме.** Представлена рецензия на монографию Ю.И. Гринштейна, В.В. Шабалина «Артериальная гипертония» (Красноярск, 2015). В монографии дано собственное определение первичной артериальной гипертонии, выделены лабораторные маркеры гипертонического поражения почек. Приведены сведения по ведению больных с гипертонией на фоне беременности, резистентной гипертонии.

**Ключевые слова:** рецензия, монография, артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания.

### REVIEW OF THE MONOGRAPH BY Y.I. GREENSTEIN, V.V. SHABALIN «ARTERIAL HYPERTENSION» (KRASNOYARSK, 2015)

*Yu.A. Goryaev, N.Yu. Kazantseva*  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The review of the monograph by Y.I. Greenstein, V.V. Shabalin “Hypertension” (Krasnoyarsk, 2015) is presented. The own definition of primary hypertension, isolated laboratory markers of hypertensive renal damage is given monograph. The data on the management of patients with hypertension on the background of pregnancy and resistant hypertension is presented.

**Key words:** review, monograph, arterial hypertension, cardiovascular diseases.

Хронические неинфекционные заболевания представляют собою важнейшую проблему современного общества, приводя к ранней сердечно-сосудистой смертности от мозговых инсультов и инфарктов миокарда. Одним из важнейших модифицируемых факторов, приводящих к данным сердечно-сосудистым катастрофам, является артериальная гипертония. В этой связи новые издания, посвящённые проблеме артериальной гипертонии, раскрывающие современные подходы к диагностике, лечению, профилактике этого состояния, имеют особую ценность.

Монография Ю.И. Гринштейна и В.В. Шабалина как раз посвящена современным представлениям об артериальной гипертонии. Авторы предлагают собственное определение первичной артериальной гипертонии – «мультифакторное заболевание, основным клиническим признаком которого является повышение АД выше определённого уровня ( $\geq 140/90$  мм рт.ст.), не связанное с явной первичной патологией каких-либо органов и систем». Констатируют данные последнего многоцентрового Российского исследования «ЭССЕ-РФ» о распространённости артериальной гипертонии – 41% мужчин и 29% женщин.

Авторы уделяют очень много внимания вопросам диагностики артериальной гипертонии как рутинной – с использованием тонометра, так и современной – суточное мониторирование АД.

Подробно рассматривается верификация поражений органов-мишеней. Хотелось бы особенно отметить нефрологическую акцентуацию обследования больного. Подробно рассматриваются три важнейших механизма прогрессирования поражения почек при артериальной гипертонии (ишемия, гиперфильтрация, тубуло-интерстициальное вос-

паление), а также факторы риска развития гипертензивного нефроангиосклероза (генетические факторы, возраст, расовая принадлежность, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, ожирение, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, курение, потребление соли, задержка внутриутробного и перинатального развития). Выделены клинические критерии гипертензивной нефропатии, а также собственные ранние (гиперфильтрация, пониженный функциональный почечный резерв, микроальбуминурия,  $\beta_2$ -микроглобулинемия) и поздние (протеинурия, нарушение концентрационной функции почек, снижение скорости клубочковой фильтрации) лабораторные её маркеры. Данные о развитии гипертензивного нефроангиосклероза проиллюстрированы результатами собственных исследований по данному вопросу.

Приятно отметить наличие раздела, посвящённого дифференциальной диагностике вторичных артериальных гипертоний. Особенно ценным представляется описание диагностики стенозов почечных артерий.

Раздел лечения артериальной гипертонии в целом соответствует Национальным и Европейским рекомендациям по данному вопросу. Тем не менее, стоит отметить очень доступное изложение ведения беременных женщин с артериальной гипертонией, а также – ведение больных с резистентной гипертонией, помощь при гипертонических кризах.

Приятно отметить обширный список современной литературы по проблемам гипертензиологии, приведённый в конце монографии.

Монография может быть рекомендована для терапевтов, кардиологов, специалистов по профилактической медицине, интернов и ординаторов в качестве руководства для регулярного использования в своей клинической деятельности.

#### Информация об авторах:

Горяев Юрий Аркадьевич – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 229933; Казанцева Наталья Юрьевна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, к.м.н.

#### Information About the Authors:

Goryaev Yuri A. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, tel. (3952) 229933; Kazantseva Natalia Yu. – MD, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics.



УЧРЕДИТЕЛИ:

Иркутский государственный медицинский университет  
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Бурятский государственный университет  
Монгольский государственный медицинский университет

## СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

Научно-практический журнал, центральное международное издание,  
восемь номеров в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.  
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 8000 руб.
	1/2 стр. — 4000 руб.
	1/4 стр. — 2500 руб.
цветная:	1 стр. — 10000 руб.
	1/2 стр. — 5000 руб.
	1/4 стр. — 3000 руб.

---

Компьютерная верстка: **Н.И. Долгих**  
Ответственный за выпуск: д.м.н., **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.05.2015  
Тираж 1000 экз. Заказ \_\_\_\_\_. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,  
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.  
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета  
в ООО «Издательство Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*  
Сокращенное название *Sib. med. z. (Irkutsk)*  
EAN13:9771815757380

**Подписной индекс  
10309 в каталоге «Пресса России»**