

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

6

сентябрь

2014



Иркутск

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

«Сибирский медицинский журнал 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 выполняют 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, договор на передачу авторских прав издателю (смотри на сайте журнала). 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, **фамилии и инициалы авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием фамилии, инициалов, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно 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, его размер должен быть не менее 400-500 символов. В конце статьи приводятся контактные данные одного автора, ответственного за подготовку статьи: его 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 Р 7.0.5 2008 «Библиографическое описание документов» (2008). После русскоязычного списка литературы приводятся references. 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.

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

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: **В.В. Никифорова**.  
Ответственный за выпуск: **д.м.н. А.Н. Калягин**.

Подписано в печать 28.09.2014

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 Типография «Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: (3952) 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal*  
Сокращенное название *Sib. med. z.*  
EAN13:9771815757380

Подписной индекс  
10309 в каталоге «Пресса России»

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

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

**№ 6**

**сентябрь**

**2014**

**ТОМ 129**

**Редакционная коллегия:**

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

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых, проф., д.м.н.  
А.Н. Калягин, доц., 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.  
В.И. Злобин, акад. РАМН  
Л.П. Игнатьева, проф., д.б.н.  
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.  
И.В. Малов, проф., д.м.н.  
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.  
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.  
М.Ф. Савченков, акад. РАМН  
Л.А. Усов, проф., д.м.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Сибирский медицинский журнал» 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 2014 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 2014 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 Минздрава России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 25401000000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч 20346 U95880) 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» 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 Иркутского государственного медицинского университета  
[www.ismu.irkutsk.ru](http://www.ismu.irkutsk.ru)

«Сибирский медицинский журнал» 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 кандидата и доктора наук».

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

## СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Михалева О.Г., Бардымова Т.П., Березина М.В. Моногенные формы ожирения .....	5
Расулов Р.И., Бакланова О.В., Сонголов Г.И., Минакин Н.И. Эволюция специализированного лечения рака почки с венозной инвазией .....	11
Шугаева С.Н. Вакцинопрофилактика туберкулеза у перинатально ВИЧ-экспонированных детей .....	19
Машанская А.В. Пробы с дозированной физической нагрузкой у подростков с артериальной гипертензией ...	23
Болдонова Н.А., Дружинина Е.Б. Фолликуло- и оогенез: химические свойства и биологическое действие лютеинизирующего гормона .....	28
Бардымова Т.П., Мистяков М.В., Березина М.В., Михалева О.Г. Этнические особенности патогенетических механизмов сахарного диабета 2 типа .....	32

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Загайнов А.С., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Голодников М.А., Горбанёва О.А. Комплексное лечение колоректального рака с метастатическим поражением печени .....	38
Абрамович С.Г., Долбилкин А.Ю., Распопин Ю.А. Комплексная магнитотерапия у больных артериальной гипертензией: вопросы механизма действия .....	41
Князюк О.О., Абрамович С.Г., Амосова Т.Л., Кривошекова Е.В. Метод «скандинавской ходьбы» в реабилитации больных инфарктом миокарда на иркутском курорте «Ангара» .....	44
Файзулина Д.Л., Шпрах В.В. Варианты клинического течения цереброваскулярной патологии у женщин, больных системной красной волчанкой .....	46
Голодников М.А., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Загайнов А.С., Горбанёва О.А., Плёткин С.М. Предвари- тельные результаты использования предоперационной химиотерапии в лечении низкодифферен- цированной аденокарциномы желудка .....	52
Подкаменный В.А., Шаравин А.А., Желтовский Ю.В., Лиханди Д.И., Фаткулин Р.Р., Вырупаев А.В. Дина- мика когнитивных функций у больных ИБС, оперированных без искусственного кровообращения на «работающем сердце» .....	55
Горбачёв В.И., Лихолетова Н.В. Влияние скоростных показателей мозгового кровотока на исход нетравматических внутричерепных кровоизлияний .....	59
Сурикова Ж.В., Шпрах В.В., Брегель Л.В., Михалевиц И.М. Факторы риска и прогнозирование развития поражения нервной системы у больных в ранней стадии болезни Кавасаки .....	62
Боронова В.Б., Протасов К.В., Антоненко Н.Б., Петухова Е.А., Баканач С.В. Вариабельность сердечного ритма при длительном пассивном ортостазе у больных гипертонической болезнью .....	66
Шпрах В.В., Молоков Д.Д. Результаты комплексной реабилитации больных ишемическим инсультом с применением мануальной терапии .....	70
Дац Л.С., Меньшикова Л.В., Дац А.В., Меньшиков М.Л., Бабанская Е.Б., Говорина Е.Н., Иванова Т.Н. Частота возникновения и выявление неблагоприятных факторов артериальной гипертензии у подростков .....	73
Сверлик И.С., Верлан Н.В. Анализ применения схем эрадикационной терапии .....	76
Аюшеева А.В., Зарицкая Л.В., Лепехова С.А., Батунова Е.В., Постовая О.Н., Ильичева Е.А., Курганский И.С., Ахмедов А.Е. Влияние различных способов удаления околощитовидных желез на показатели неспецифической резистентности .....	78
Молоков Д.Д. Реконструктивные операции у больных с атеросклеротическими стенозирующими поражениями экстракраниальных артерий: показания, эффективность .....	81
Свердлова Е.С., Кулинич С.И. Прогрессия цервикальной неоплазии после деструктивных методов лечения шейки матки .....	84
Саяутина С.Б., Рожкова Н.Ю. Дифференцированная ноотропная терапия при болезни Паркинсона и коморбидной хронической церебральной ишемии .....	87
Киргизова О.Ю., Горелов А.И. Эффективность комбинированного акупунктурного лечения и механотерапии у спортсменов с острой болью в спине .....	90

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Горбатенкова А.С. Изучение удовлетворенности трудом у руководителей филиалов аптечных сетей .....	93
Михалевиц Е.Н., Ковальская Г.Н., Жукова Д.Я. Разработка информационной базы данных «Взаимо- действие инъекционных лекарственных средств» .....	95
Мороз Т.Л., Горбатенкова А.С. Изучение организационной культуры региональных аптечных сетей .....	98
Петрунько И.Л., Сверлик И.С., Черкасова А.А. Заболеваемость и первичная инвалидность вследствие ишемической болезни сердца населения Иркутской области за 2007-2012 годы .....	100
Двойникова Н.А., Верлан Н.В., Кочкина Е.О., Окунь Т.В., Кольченко О.И. Технология мониторинга безопасности лекарств в клинической практике .....	103

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Иванова Л.А., Задарновская Г.Л., Фролова К.А., Шаевич А.С., Туаева Е.Е. К вопросу об острых эндогенных психозах у лиц, склонных к употреблению неинъекционных психоактивных веществ .....	106
--	-----

Огарков О.Б., Жданова С.Н., Мокроусов И.В., Винокурова М.К., Алексеева Г.И., Баранова Ю.А., Тейхриб Л.В., Савилов Е.Д., Кравченко А.Ф. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов <i>M. tuberculosis</i> семейства S в Саха (Якутии) . . . . .	109
Русанова Д.В., Судакова Н.Г., Лахман О.Л. Сопряженность изменений периферического кровообращения и состояния периферических нервов у лиц, контактировавших с металлической ртутью на производстве . . .	111
Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Жданова С.Н., Огарков О.Б., Зарбуев А.Н., Кичигина Е.Л. Туберкулёз в основных социальных группах риска . . . . .	114
Шелехова Ю.В., Храмова Н.А., Куклин С.Г., Маркелова В.А. Этиологические факторы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у работников железнодорожного транспорта . . . . .	117

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Николаев С.М., Разуваева Я.Г., Николаева И.Г., Убеева И.П., Доржиев А.М. Фармакологические свойства растительного средства «Панкреофит» . . . . .	120
Хобракова В.Б., Николаев С.М. Иммунокорректирующее действие сухого экстракта «Панкреофит» при экспериментальном иммунодефиците . . . . .	122
Разуваева Я.Г., Кухаренко Н.С., Иванова Ю.В., Николаев С.М., Верлан Н.В., Убеева И.П. Нейропротективное действие сухого экстракта <i>Nitidulus luridus</i> при хроническом эмоциональном стрессе . . . . .	125
Мартынов А.М., Даргаева Т.Д., Пупыкина К.А. Изучение состава эфирного масла фитосбора «Бронхолисан» . . . . .	127

#### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Воржева И.И., Хапкина Л.А. Токсический эпидермальный некролиз: клинические особенности и терапия . . . .	130
Бараховская Т.В., Щербакова А.В. Антиаритмические препараты в лечении фибрилляции предсердий у пациентов старческого возраста . . . . .	133
Матюнова А.Е., Брегель Л.В. Тяжелый рефрактерный ювенильный артрит с системным началом и проблемами генно-инженерной терапии . . . . .	135

#### ЛЕКЦИИ

Желтовский Ю.В., Григорьев Е.Г. Инфекционный эндокардит клапанов сердца . . . . .	138
---	-----

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© МИХАЛЕВА О.Г., БАРДЫМОВА Т.П., БЕРЕЗИНА М.В. — 2014  
УДК 616-008.9

## МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ

Оксана Григорьевна Михалева, Татьяна Прокопьевна Бардымова, Марина Витальевна Березина  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,  
ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эндокринологии, зав. — д.м.н., проф. Т.П. Бардымова)

**Резюме.** В течение последних лет достигнут большой прогресс на пути к пониманию молекулярно-генетических основ развития ожирения. У человека описаны мутации в гене лептина, рецептора лептина, прогормона конвертазы 1, проопиомеланокортина, рецептора меланокортина 4 типа, рецептора тирозинкиназы B, приводящие к развитию тяжелых форм ожирения с детского возраста. В связи этим в настоящее время возрос интерес к диагностике моногенного ожирения в клинической практике. В обзорной статье описаны основные механизмы развития и клинические особенности известных моногенных форм ожирения.

**Ключевые слова:** моногенное ожирение, лептин, меланокортин, проопиомеланокортин, меланокортиновые рецепторы, прогормон конвертазы 1, рецептор тирозинкиназы B.

## MONOGENIC DISORDERS OF OBESITY

O.G. Mikhaleva, T.P. Bardymova, M.B. Berezina  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** In recent years, great progress has been made on the path to understanding of molecular-genetic base of obesity development. The mutations of leptin gene, leptin receptor, progormone of convertase 1, proopiomelanocortin, receptor of melanocortin of the 4th type, receptor of tyrosine kinase B, leading to the development of severe form of obesity at young ages in human body have been described. As a result the interest in diagnosis of monogenic obesity in clinical practice increased. The basic mechanisms of development of known monogenic forms of obesity and their clinical features are described in the present article.

**Key words:** monogenic obesity, leptin, melanocortin, proopiomelanocortin, receptors of melanocortin, progormone of convertase 1, receptor of tyrosine kinase B.

Ожирение — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [6]. Детское ожирение — одна из самых серьезных проблем здравоохранения 21 века. Эта глобальная проблема постепенно затрагивает и развивается, и развивающиеся страны мира. В настоящее время каждый третий ребенок в США имеет избыточный вес или ожирение. По информации ВОЗ в мире более 155 миллионов детей весят больше нормы и 40 миллионов страдают ожирением [15]. В России по данным официальной статистики ожирением страдают 5,5% детей, проживающих в сельской местности и 8,5% городских детей [6].

Доказано, что ожирение, развившееся в детстве, связано с повышенной частотой формирования ожирения во взрослом возрасте [50] и ассоциируется с риском развития сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 8, 9, 17]. У тучных детей высока вероятность развития таких сопутствующих заболеваний, как ортопедическая патология, офтальмологические и почечные осложнения [18], синдром ночного апноэ [7] и психологические проблемы [52].

Высокая распространенность ожирения в популяции диктует необходимость изучения причин и механизмов его развития для улучшения понимания основных направлений в лечении и профилактике этой патологии. Связь ожирения с генетикой широко обсуждается в современной литературе в связи с открытием ряда генов, отвечающих за синтез веществ, участвующих в регуляции аппетита и описанием заболеваний, связанных с мутацией в этих генах [8, 11, 15, 29, 32, 36, 44, 49].

Современные представления о механизмах регуляции аппетита

Основным центром, в котором координируются сигналы о насыщении или голоде, является гипоталамус, в частности, дугообразное ядро, в котором нахо-

дятся нейроны, экспрессирующие агути-подобный белок и нейропептид Y (AgRP/NPY-нейроны) и нейроны, экспрессирующие проопиомеланокортин (POMC-нейроны) [1]. Возбуждение AgRP/NPY-нейронов вызывает чувство голода, приводит к увеличению объема съеденной пищи. Возбуждение POMC-нейронов вызывает чувство насыщения и приводит к уменьшению объема съеденной пищи. Эти два вида нейронов получают множество сигналов от внутренних органов, в первую очередь, от желудка и кишечника, от висцеральной жировой ткани, а также от различных структур мозга. Кроме гипоталамической области, в регуляции аппетита участвуют структуры ствола мозга, отделы симпатической и парасимпатической нервной системы (важную роль выполняет здесь блуждающий нерв) [33].

Проопиомеланокортин (POMC) представляет собой многофункциональный пропептид, процессинг которого до конечных пептидов, выполняющих ключевые функции, в разных тканях отличается [34]. В передней доле гипофиза из POMC образуется аденокортикотропный гормон и β-липотропин. В дугообразном ядре гипоталамуса происходит процессинг POMC до меланокортинов (меланоцитстимулирующих гормонов) и β-эндорфина. Меланокортины (в частности, α-меланоцитстимулирующий гормон) — это ключевые продукты, регулирующие потребление пищи и энергетический гомеостаз. Меланокортины воздействуют на мозговые структуры с помощью рецепторов меланокортина 4 типа (MC4-R). Доказано, что при наличии мутации в гене MC4-R у людей развивается тяжелое морбидное ожирение с раннего возраста. Этот вид генетически обусловленного ожирения — самый частый из всех форм моногенного ожирения [13, 23, 37, 42, 43]. MC4-R экспрессируются в различных отделах мозга — нескольких ядрах гипоталамуса (опорном ядре терминальной пластинки, центральном ядре миндалины,



паравентрикулярном ядре, латеральной гипоталамической области), а также в ретикулярной субстанции и дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва. Антагонистом этого типа рецепторов является агути-подобный белок, синтезируемый AgRP/NPY-нейронами и обладающий орексигенным действием.

Нейроны POMC чувствительны к изменению уровня глюкозы в крови: их активность увеличивается при повышении концентрации глюкозы [39]. Меланокортины через рецепторы MC4-R ингибируют секрецию инсулина [19]. Поэтому люди, имеющие генетический дефект MC4-R, страдают от гиперинсулинемии даже в большей степени, чем это можно было бы ожидать исходя из их степени ожирения. В частности, гиперинсулинемия может развиваться уже на первом году жизни ребенка [14, 48].

В настоящее время известно, что в жировой ткани вырабатывается множество гормонов (адипокинов) и биологически активных веществ. Самый известный гормон жировой ткани — это лептин. Молекулярная масса лептина 16 кДа, состоит он из 167 аминокислот. Циркулирует лептин в крови в концентрации, пропорциональной отложениям жира. Выработка лептина повышается после приема пищи и снижается перед следующим приемом пищи. Лептин стимулирует POMC-нейроны, имеющие рецепторы к нему на своей поверхности и тормозит работу AgRP/NPY-нейронов, которые также имеют аналогичные лептиновые рецепторы. Голодание приводит к снижению уровня лептина в сыворотке, а также к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, ингибированию гормона роста, функции щитовидной железы и репродуктивной функции. Отсутствие лептина или передачи сигнала от него (дефект лептиновых рецепторов) вызывает развитие морбидного ожирения, сопровождающегося множеством нейроэндокринных отклонений [23, 42].

Схематически механизм действия лептина можно представить следующим образом. В ответ на прием пищи в жировой ткани вырабатывается лептин, он попадает в центральный кровоток и через гематоэнцефалический барьер проникает в головной мозг. Там лептин связывается со специфическими рецепторами. «Полная форма» рецептора лептина (OB-Rb) относится к суперсемейству рецепторов цитокинов [35]. Рецептор лептина активирует специфический вид тирозинкиназы, называемый янус-киназой, которая участвует во внутриклеточной передаче сигналов. Активация янус-киназы приводит к фосфорилированию белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (STAT). Белки STAT стимулируют транскрипцию генов-мишеней лептина. Рецепторы лептина экспрессируются в большом количестве в гипоталамических ядрах (дугообразное, нижнее- и верхнемедиальные и вентрально-преамиллярные ядра), а также в ядре одиночного пути (где заканчиваются афференты блуждающего нерва), черной субстанции и вентральной тегментальной области. Для реализации эффектов лептина необходимо присутствие «полной формы» рецептора, мутации этого гена приводят к развитию ожирения [37, 43]. Конечным эффектом ассоциации лептина с рецептором является активация транскрипции и в дальнейшем секреция меланокортина POMC-нейронами. Образовавшийся меланокортин связывается с MC4-R и реализуют свои функции, в частности, анорексигенное действие.

Таким образом, центральная нервная система (в первую очередь, гипоталамус) играет основную роль в регулировании пищевого поведения. Гипоталамус, действуя как центральный регулятор, получает сигналы от различных органов и систем, включая пищеварительный тракт с такими гормонами, как грелин, пептид YY и холецистокинин; поджелудочную железу через инсулин и жировую ткань с ее гормонами, такими как лептин и адипонектин. Гипоталамус объединяет эти сигналы и действует через различные нисходящие пути с целью сохранения энергетического равновесия. Эта система

хорошо подходит для предотвращения потери веса во время голодания, но к сожалению, это менее эффективно для предотвращения избыточного увеличения веса. Повышение уровня лептина, которое сопровождается набором веса, имеет ограниченный эффект вследствие развития лептинорезистентности.

#### Моногенные формы ожирения

В настоящее время с точки зрения генетики можно выделить несколько форм ожирения: моногенное ожирение, генетические синдромы, ассоциированные с ожирением и простое ожирение, характеризующееся полигенным наследованием. Последние научные исследования открыли несколько генов, мутации в которых приводят к развитию моногенного ожирения: ген лептина (LEP) и его рецептора (LEPR), ген проопиомеланокортина (POMC), ген прогормона конвертазы 1 (PCSK1), меланокортиновых рецепторов 4 типа (MC4R), ген мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и ген рецептора тирозиновой киназы типа 2 (NTRK2), ген SIM1 и ген киназы супрессора Ras-белков 2 типа (KSR2). Перечисленные гены кодируют гормоны или нейромедиаторы и их гипоталамические рецепторы лептин-меланокортинового пути, который важен для регуляции аппетита [15]. Мутации этих генов могут обуславливать до 10% случаев развития ожирения в раннем детском возрасте. Ранняя диагностика моногенных вариантов ожирения важна для персонализированного подхода к пациентам, выработке тактики их обследования, наблюдения, терапевтических подходов, прогнозирования возможных рисков и их предотвращения. Самая эффективная профилактическая стратегия для носителей моногенных мутаций — раннее строгое ограничение доступа к пище. Это требует обучения и активного участия родителей и других членов семей, в которых имеется ребенок с моногенным ожирением. Кроме того, необходимо информирование специалистов, которые могут быть вовлечены в диагностирование и наблюдение пациентов: врачей первичного звена здравоохранения (педиатров, терапевтов, врачей общей практики), специалистов-генетиков, врачей узких специальностей (эндокринологов, неврологов и др.).

Мутации гена лептина. Ген лептина картирован на длинном плече 7 хромосоме в локусе 31.3 (7q31.3). Врожденный дефицит лептина — редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Впервые мутация как причина морбидного ожирения была выявлена у двух братьев пакистанского происхождения. Братья были гомозиготны по мутации, а их родители являлись гетерозиготными носителями. Клиническими проявлениями были выраженная гиперфагия и тяжелое ожирение. У других пациентов с мутациями в гене лептина наблюдались также гиперинсулинемия, гипоталамический гипогонадизм. Дальнейшие исследования пациентов с лептиновым дефицитом позволили описать следующую клиническую картину. Дети с врожденным дефицитом лептина имеют нормальный вес при рождении, но уже в течение первых месяцев жизни появляется повышенный аппетит, что приводит к быстрому набору массы тела. Для них характерна гиперфагия с проявлением агрессии при попытке ограничения в приеме пищи. Подкожный жировой слой распределен равномерно, умственное развитие не страдает. Рано развивается гиперинсулинемия и сахарный диабет 2 типа. Врожденный дефицит лептина сочетается с гипогонадотропным гипогонадизмом и вторичным гипотиреозом, требующими заместительной терапии. Показатели роста у таких детей не отличаются от популяционных, ускорение роста не характерно, уровень инсулиноподобного фактора роста у них в норме. Однако конечный рост пациентов может быть ниже популяционного в связи с наличием гипогонадизма и отсутствием пубертатного скачка роста [2]. Кроме того, для пациентов характерно наличие иммунодефицита со снижением функции T-клеток, что проявляется частыми инфекциями и повышенной смертностью больных.

Установлено, что наиболее тяжелая клиническая картина проявляется при наличии гомозиготной мутации в гене лептина. Однако и у пациентов с гетерозиготной мутацией развивается ожирение и низкая выработка лептина [2]. К 2010 году было описано 13 пациентов с тремя вариантами гомозиготных мутаций в гене лептина. В 2010 г. немецкие ученые описали новую миссенс мутацию в этом гене, которая привела к развитию умеренного ожирения и гипогонадотропного гипогонадизма у девочки 14 лет, имевшей здоровых родителей. При этом у девочки был неопределяемый уровень лептина в сыворотке крови и нормальный Т-клеточный иммунитет. Выявлено, что данная мутация приводит к нарушению секреции лептина из адипоцита из-за аномалии внутриклеточного транспорта [24].

В настоящее время имеется уникальная возможность лечения больных с лептиновым дефицитом комбинационным препаратом лептина. Результаты лечения весьма успешны: уже на третий день уменьшается гиперфагия, пациенты хорошо снижают массу тела, в основном за счет потери жировой массы. В течение года в среднем за месяц теряется 1-2 кг массы тела со стойким эффектом в дальнейшем при сохранении терапии [22]. Кроме того, через месяц лечения нормализуется уровень гормонов щитовидной железы, что позволяет отменить заместительную терапию левотиroxинем. Интересно, что терапия приводит и к самостоятельному половому созреванию в подростковом возрасте, а если лечение начато во взрослом возрасте, то и у таких пациентов запускается пубертат без назначения половых гормонов [2].

Мутации гена рецептора лептина. Ген рецептора лептина находится на 1 хромосоме в локусе 1p31. Впервые описание мутации в гене лептинового рецептора опубликовано в 1998 году французскими авторами [16], выявившими наличие мутации у трех сестер из Алжира с тяжелым ожирением. Мутация вызывала нарушение сплайсинга с укорочением трансмембранного и внутриклеточного доменов рецептора. Уровень лептина в сыворотке у больных был значительно повышен. В дальнейшем были описаны еще несколько пациентов с мутациями в гене лептинового рецептора. Клиническая картина во многом сходна с таковой при дефиците лептина. Вместе с тем, чаще всего характерен нормальный уровень инсулина, не отмечается тиреоидной дисфункции. Что интересно, высокий уровень лептина у таких пациентов наблюдается не всегда — у части больных с наличием мутации в гене рецептора уровень лептина соответствовал степени ожирения, но не был значительно повышен. Таким образом, чрезмерно высокие значения лептина не могут служить маркером мутаций его рецептора [2].

Мутации в гене SIM1. Ген SIM1 находится в 6 хромосоме (локус 6q16.3) и кодирует транскрипционный фактор, необходимый для формирования супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Этот ген был впервые описан у мышей. Было показано, что мыши с гомозиготной мутацией гена погибают в перинатальном периоде и имеют аномальное строение гипоталамуса. У мышей с гетерозиготной мутацией развивается тяжелое ожирение [38].

В дальнейшем описано несколько случаев развития тяжелого ожирения, связанного с этой мутацией у людей. Недавно группа исследователей сообщила об ассоциации генетической аномалии в области гена SIM1 и риском ожирения у индейцев племени пима [46]. В 2013 г. две независимые группы исследователей из Великобритании описали несколько вариантов мутаций в гене SIM1 [10, 42].

Первая группа исследователей показала, что у части пациентов с клиническими проявлениями синдрома Прадера-Вилли может иметься мутация в гене SIM1 [10]. Исследование было проведено у 44 детей с фенотипом синдрома Прадера-Вилли, 198 детей с ранним развитием морбидного ожирения без клинических при-

знаков синдрома Прадера-Вилли, 568 взрослых с ожирением и у контрольной группы. В группах пациентов с ожирением авторы нашли 21 носителя гетерозиготной мутации в гене SIM1, тогда как у лиц без ожирения таких мутаций найдено не было. Установлено, что степень пенетрантности зависит от тяжести мутации, а также от провоцирующих факторов (питание, двигательная активность). Кроме того, авторы считают, что если у тучных пациентов с фенотипическими особенностями синдрома Прадера-Вилли не найдены нарушения в хромосомах 15q11 и 6q16, то необходимо секвенирование в гене SIM1 с тем чтобы выявить наличие мутации с потерей функции гена.

Группа под руководством С. Фаруки [42] секвенировала ген SIM1 у 2100 пациентов с морбидным ожирением, начавшимся в детстве и у 1680 здоровых лиц. В результате у 28 тучных пациентов было найдено 13 мутаций в гене SIM1. Авторы считают, что снижение функции этого гена коррелирует с повышенным потреблением пищи при нормальном основном обмене и нарушениями со стороны нервной системы. Фенотипическое сходство пациентов с дефицитом SIM1 и с дефицитом MC4R позволяют предположить, что некоторые из эффектов на энергетический гомеостаз опосредованы изменением в работе системы меланокортина. Клинические особенности характеризовались началом ожирения в раннем возрасте (у всех — до двухлетнего возраста), средний SDS индекса массы тела составил  $4,4 \pm 0,4$ , среднее содержание жировой массы —  $45,8 \pm 3,2\%$  при норме 15-25%. Показатели роста у пациентов были в пределах средних популяционных значений. У большинства больных уровень сахара крови был в норме при высоких значениях инсулина, уровень которого коррелировал со степенью ожирения. Тиреоидный статус у пациентов с дефицитом SIM1 не страдает. Отмечено, что у пациентов с данной мутацией имеются нарушения со стороны симпатической нервной системы и некоторые интеллектуальные нарушения, проявляющиеся снижением концентрации внимания, дефицитом памяти, эмоциональной лабильностью, в некоторых случаях описано развитие аутизма.

Мутации в гене рецептора тирозиновой киназы типа 2 (NTRK2 или TrkB) и в гене мозгового нейротрофического фактора (BDNF). При обоих видах мутации описан аутосомно-доминантный механизм наследования. Ген NTRK2 находится на длинном плече 9 хромосомы в положении 22.1 (9q22.1), он кодирует киназу, которая является мембраносвязанным рецептором нейротрофина. Нейротрофины (в частности, мозговой нейротрофический фактор) представляют собой семейство факторов роста, известных своим участием в дифференцировке и функционировании периферических и центральных нейронов [41]. При связывании рецептора с нейротрофином происходит аутофосфорилирование тирозиновой киназы и членов пути MAP (митогенактивирующей протеинкиназы), что приводит к регулированию выживания нейронов центральной и периферической нервной системы, их пролиферации, миграции, дифференцировке и формированию синапсов. Известно, что рецептор нейротрофина TrkB и его природный лиганд, мозговой нейротрофический фактор (BDNF), вовлечены в регуляцию потребления пищи и поддержания массы тела [27]. Гомозиготные нулевые мутации в гене NTRK2 смертельны у грызунов [30, 31]. TrkB гипоморфные мыши, экспрессирующие 24% нормального уровня TrkB, страдают ожирением с повышенным потреблением пищи, как и нокаутные по BDNF гетерозиготные мыши.

Впервые в 2004 году был описан случай морбидного ожирения с гиперфагией и задержкой развития у мальчика, связанный с гетерозиготной мутацией *de novo* в гене рецептора TrkB [51]. Особенности клинической картины, описанные авторами: ребенок родился с нормальным весом, однако он быстро набрал вес к 6 месяцам жизни, а в 8 лет его индекс массы тела составил 3,5

SDS. Уровень инсулина и тиреоидных гормонов был в норме, не было никаких признаков дизморфизма. У пациента отмечалась выраженная гиперфагия, сходная с таковой у пациентов с дефицитом лептина. Кроме того, имелась задержка в моторном и речевом развитии, нарушения памяти и болевой чувствительности, проблемы с обучением [51]. В последствии были описаны клинические случаи раннего морбидного ожирения и задержки развития, связанные с мутацией NTRK2 у 6-летнего мальчика и его отца из Великобритании и у двух братьев пакистанского происхождения с тяжелым ожирением [27]. Позднее было описана сходная клиническая картина у 8-летней девочки с тяжелым ожирением при мутации в гене, кодирующем мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [26].

Мутации в гене киназы супрессора Ras-белков 2 типа (KSR2). Киназы супрессора Ras-белков (KSR) являются белками, участвующими во внутриклеточной передаче сигнала по Ras-Raf-MEK-сигнальному пути (или MAPK-пути). Этот сигнальный путь универсален для эукариот и содержит характерный модуль, состоящий из трех белков-протеинкиназ. Эти пути активируются внеклеточными сигналами, такими как гормоны, факторы роста, хемокины и нейротрансмиттеры, которые распознаются соответствующими рецепторными тирозинкиназами или рецепторами, ассоциированными с G-белками. Рецепторы активируют ГТФазы семейств Ras и Rho. ГТФазы передают сигнал на модуль, состоящий из киназы киназы митоген-активируемой киназы (англ. MAPK kinase kinase, MKKK), которая фосфорилирует и активирует киназу митоген-активируемой киназы (англ. MAPK kinase, MKK), которая, в свою очередь, активирует митоген-активируемую киназу (MAPK). MAPK фосфорилирует белки-мишени по остаткам серина и треонина и таким образом передает сигнал дальше в ядро клетки, где происходит транскрипция соответствующего гена. Главными компонентами системы MAPK являются Ras-белки. Установлено, что KSR связываются с Ras-белками, активируя их фосфорилирование. У человека ген KSR2 находится на 12 хромосоме в локусе 12q24.22-q24.23.

В конце 2013 года группа английских исследователей под руководством Садаф Фаруки обнаружила новую мутацию, приводящую к развитию моногенного ожирения. Ранее эта мутация была описана у мышей с ожирением. Для пациентов с мутацией в этом гене характерны гиперфагия, брадикардия, снижение основного обмена, ожирение и тяжелая инсулинорезистентность [40]. Ученые секвенировали ген KSR2 у 2101 пациента с тяжелым ожирением, развившимся до 10 лет и у 1536 контрольных лиц. Было определено 27 различных вариантов мутаций в гене, 23 из которых были найдены только у больных с тяжелым ожирением, развившимся в детстве. Показано, что фенотипически пациенты не отличаются от больных с морбидным ожирением, не связанным с данной мутацией. Для них характерна гиперфагия в раннем возрасте, однако по мере взросления выраженность гиперфагии снижается. У всех носителей мутации отмечалось наличие такого симптома инсулинорезистентности, как черный акантоз.

Исследователи определили, что при наличии мутации происходит изменение передачи сигнала через путь Ras-Raf-MEK и нарушение внутриклеточного окисления жирных кислот и глюкозы, что может быть предпосылкой для изучения возможности применения препарата метформин у этих пациентов [40]. Есть экспериментальные данные, показавшие, что лечение метформином приводит к потере веса у некоторых носителей мутации KSR2. Эти данные должны быть предметом дальнейших исследований [28].

Мутации в гене проопиомеланокортина (РОМС). Ген проопиомеланокортина локализован на 2 хромосоме в локусе 2p23.3, содержит 4 экзона. Заболевание является наследственным аутосомно-рецессивным, частота его не известна. В литературе описано не более 50

наблюдений. Возможно наличие как гомозиготных, так и компаундных гетерозиготных мутаций (в настоящее время описано 10 мутаций). Дефицит РОМС характеризуется тяжелым, ранним началом ожирения, гиперфагией и врожденной вторичной надпочечниковой недостаточностью. В первые месяцы жизни большинство детей с РОМС-дефицитом обычно проявляют признаки гиперфагии, быстро набирают вес, часто имеют симптомы надпочечниковой недостаточности: холестаза, клинически проявляющийся желтухой, гипогликемии, предрасположенность к тяжелым инфекциям, которые могут привести к смерти больного. Эти симптомы нивелируются при своевременном назначении глюкокортикоидной терапии. Увеличение массы тела быстро продолжается и к концу первого года жизни имеется серьезное ожирение без опережения по ростовым показателям. Общим признаком для этого синдрома является наличие рыжего цвета волос и бледная кожа, склонная к образованию солнечных ожогов. Однако эти симптомы не являются облигатными, как и центральный гипотиреоз, дефицит гормона роста и гипогонадотропный гипогонадизм. Интересно, что для дефицита гормона роста и гипогонадизма характерна поздняя манифестация — в подростковом возрасте. Психическое развитие пациентов как правило, не страдает [12].

Диагноз дефицита РОМС должен быть заподозрен при сочетании 2 признаков: развитие тяжелого ожирения с гиперфагией в раннем возрасте и наличие врожденной надпочечниковой недостаточности вследствие дефицита АКТГ. Подозрительными в плане данного заболевания является также наличие к основным признакам очень светлой кожи, рыжего цвета волос, положительный семейный анамнез по ожирению у близких родственников, наличие вторичного гипотиреоза, развитие дефицита гормона роста в подростковом возрасте и гипогонадотропного гипогонадизма. Подтверждает диагноз обнаружение мутации в гене РОМС. Характерная клиническая картина описана при наличии гомозиготной мутации. [12]. Гетерозиготные мутации приводят к повышенному риску развития ожирения, гипокортицизма при этом может не быть [21].

Лечение дефицита РОМС складывается из наличия соответствующих симптомов: назначаются глюкокортикоиды (гидрокортизон) в дозе 6-9 мг/м<sup>2</sup>/сут, при выпадении функции других тропных гормонов — соответствующая заместительная терапия. Важно начать лечение надпочечниковой недостаточности раньше назначения тиреоидных препаратов, так как при назначении гормонов щитовидной железы до коррекции гипокортицизма может спровоцировать криз острой надпочечниковой недостаточности. Специфической терапии ожирения при этом заболевании в настоящее время не существует. Рекомендуются диета, физическая активность, моделирование пищевого поведения. Необходимы рекомендации по ограничению инсоляции и использованию солнцезащитных средств [12]. В процессе динамического наблюдения за пациентом желателен ежегодный мониторинг дефицита тропных гормонов гипофиза (ТТГ — с момента установки диагноза, СТГ, ЛГ, ФСГ — с пубертатного возраста) с проведением соответствующих проб, если это необходимо. Кроме того, при наличии установленной мутации в семье, рекомендуется мониторировать последующих новорожденных sibсов на наличие недостаточности АКТГ и своевременно начинать заместительную терапию.

В России описан один случай наблюдения ребенка с дефицитом РОМС (ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ). Случай необычен тем, что у ребенка на первом году жизни была большая прибавка в весе, однако после коррекции питания вес нормализовался. При обращении в ЭНЦ была выявлена надпочечниковая недостаточность, сочетание которой с наличием ожирения в анамнезе и рыжим цветом волос позволило предположить, а затем и генетически подтвердить дефицит РОМС [5].

Мутации в гене конвертазы прогормона 1 типа

Таблица 1  
Клинико-лабораторные проявления различных вариантов моногенного ожирения

Клинические и лабораторные проявления	Возможная мутация
Начало ожирения в раннем детском возрасте, гиперфагия	Все известные варианты моногенного ожирения
Низкий уровень лептина сыворотки	Мутация в гене лептина
Высокий инфекционный индекс	Мутация в гене лептина или лептинового рецептора
Гипотиреоз	Мутация в гене лептина или лептинового рецептора
Гипокортицизм, зябкая желтуха, бледная кожа, рыжий цвет волос	Мутация в гене проопиомеланокортина
Гипогликемия	Мутация в гене проопиомеланокортина или в гене прогормона конвертазы 1
Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта	Мутация в гене прогормона конвертазы 1
Высокий рост	Мутация в гене меланокортиновых рецепторов 4 типа
Задержка развития	Мутации в генах SIM1, гене мозгового нейротрофического фактора (BDNF), или гене тирозиновой киназы B (NTRK2)

(PCSK1). Фермент конвертаза прогормона 1 расщепляет различные прогормоны, в частности, проинсулин, проопиомеланокортин, проглюкагон, прегонадотропин-рилизинг-гормон, пре-ТТГ и др., и превращает неактивные молекулы в активные гормоны. Ген этого фермента расположен на 5 хромосоме в локусе 5q15-q21. Неспособность расщеплять РОМС — вероятный механизм развития морбидного ожирения при данной мутации [2]. Клиническими симптомами заболевания являются раннее развитие выраженного ожирения, гипогонадотропный гипогонадизм, постпрандиальная гипогликемия, гипокортицизм, синдром мальабсорбции [2]. Описано сочетание тяжелого ожирения и несахарного диабета при дефиците конвертазы прогормона 1 [25].

Мутации гена рецептора меланокортинов 4 типа (MC4R). В настоящее время гетерозиготные MC4R-

мутации являются наиболее распространенной генетической причиной ожирения. Считается, что около 5% пациентов с тяжелым ожирением и около 1% людей, страдающих ожирением, имеют такие мутации [41]. Регистр Orphanet указывает частоту мутации MC4R как 1-5:10000. Передаваться заболевание может как аутосомно-доминантным, так и аутосомно-рецессивным путем. Локализован ген MC4R на 18 хромосоме в локусе 18q21.32.

Пациенты с данной мутацией рождаются с нормальными весо-ростовыми показателями, однако после рождения появляются выраженная гиперфагия, быстрый набор веса. Кроме быстрого увеличения жировой массы для этих пациентов характерно нарастание мышечной и костной массы, увеличение минеральной плотности костей, поэтому пациенты кажутся ширококостными, а в сочетании с высоким линейным ростом формируется фенотип «человек-гора». Для этого варианта моногенного ожирения характерно раннее развитие гиперинсулинизма. При этом функция тропных гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез не нарушена. Уровень лептина коррелирует со степенью ожирения. Считается, что ускорение линейного роста происходит из за ранней гиперинсулинемии [2, 4]. Особенность данного синдрома в том, что тяжесть признаков (гиперфагии, гиперинсулинизма) уменьшается со временем. Специфическое лечение пока не разработано, однако в настоящее время ведется активный поиск низкомолекулярных агонистов рецептора MC4 [20].

В табл. 1 резюмированы клинические и лабораторные особенности различных вариантов моногенного ожирения.

В заключение необходимо отметить, что изучение механизмов регуляции аппетита, а также возможных нарушений в различных звеньях регуляции, поможет лучше понять причины и механизмы развития ожирения, а также выявить возможные генетически обусловленные варианты данной патологии. Раннее выявление моногенных форм ожирения необходимо для своевременного лечения, диагностики сопутствующей патологии, характерной для этих форм, генетического консультирования в семьях, а в некоторых случаях — и назначения патогенетической терапии заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2012. — Т. 114, №7. — С. 15-18.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. — М.: Литтерра, 2011. — С. 440-441.
3. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Ожирение и нарушения липидного обмена. — Пер. с англ. — М.: Рид Элсивер, 2010. — 264 с.
4. Петеркова В.А., Васюкова О.В. Редкие формы ожирения // Лечащий врач. — 2008. — №3. — С. 22-24.
5. Тюльпаков А.Н. Роль молекулярной генетики в диагностике и лечении эндокринных заболеваний. Краткая характеристика моногенных форм наследственных эндокринопатий, диагностированных в ФГУ ЭНЦ за 15-летний период (1996—2010) // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 1. — С. 26-34.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков, 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.endocrincentr.ru/science/public/consens/932.html> (дата обращения 30.04.2014).
7. Arens R., Muzumdar H. Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome // J. Appl. Physiol. — 2008. — Vol. 108. — P. 436-444.
8. Bell C.J., Walley A.J., Froguel P. The genetics of human obesity // Nat. Rev. Genet. — 2005. — Vol. 6. — P. 221-234.
9. Bhargava S.K., Sachdev H.S., Fall C.H., et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 865-875.
10. Bonnefond A., Raimondo A., Stutzmann F., et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features // J. Clin. Invest. — 2013. — Vol. 123. — P. 3037-3041.
11. Cai G., Cole S.A., Butte N.F., et al. A genetic contribution to circulating cytokines and obesity in children // Cytokine. — 2008. — Vol. 44. — P. 242-247.
12. Challis B.G., Pritchard L.E., Creemers J.W.M., et al. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in proopiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism // Hum. Mol. Gen. — 2002. — Vol. 11. — P. 1997-2004.
13. Chen W., Li S., Cook N.R., et al. An autosomal genome scan for loci influencing longitudinal burden of body mass index from childhood to young adulthood in white sibships: The Bogalusa Heart Study // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2004. — Vol. 28. — P. 462-469.
14. Cho K.H., Durbin D.M., Jonas A. Role of individual amino acids of apolipoprotein A-I in the activation of lecithin: cholesterol acyltransferase and in HDL rearrangements // J. Lipid. Res. — 2001. — Vol. 42. — P. 379-389.
15. Choquet H., Meyre D. Genomic insights into early-onset obesity // Genome Med. — 2010. — Vol. 2 — P. 36.
16. Clüment K., Vaisse C., Lahlou N., et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction // Nature. — 1998. — Vol. 392 (6674). — P. 398-401.
17. De Bruyne R.M., Fitzpatrick E., Dhawan A. Fatty liver disease in children: eat now pay later // Hepatol. Int. — 2010. — Vol. 4. — P. 375-385.
18. Eknayan G. Obesity, diabetes, and chronic kidney disease // Curr. Diab. Rep. — 2007. — Vol. 7. — P. 449-453.
19. Ettinger Jr.W.H., Hazzard W.R. Prednisone increases very low density lipoprotein and high density lipoprotein in healthy

men // *Metab.* — 1988. — Vol. 37. — P. 1055-1058.

20. Fani L., Bak S., Delhanty P., et al. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options // *Int. J. of Obes.* — 2014. — Vol. 38. — P. 163-169.

21. Farooqi I.S., Drop S., Clements A., et al. Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55 (9). — P. 2549-53.

22. Farooqi I.S., Jebb S.A., Langmack G., et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with leptin deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 879-884.

23. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 4. — P. 569-577.

24. Fischer-Posovszky P., von Schnurbein J., Moepps B., et al. A new missense mutation in the leptin gene causes mild obesity and hypogonadism without affecting T cell responsiveness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95 (6). — P. 2836-40.

25. Frank G.R., Fox J., Candela N., et al. Severe obesity and diabetes insipidus in a patient with PCSK1 deficiency // *Mol. Genet. Metab.* — 2013. — Vol. 110. — P. 191-194.

26. Gray J. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55 (12) — P. 3366-3371.

27. Gray J., Yeo G., Hung C., et al. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity // *Int. J. of Obes.* — 2007. — Vol. 31 — P. 359-364.

28. Hardie D.G., Ross F.A., Hawley S.A. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2012. — Vol. 13. — P. 251-262.

29. Haworth C.M., Carnell S., Meaburn E.L., et al. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood // *Obesity (Silver Spring).* — 2008. — Vol. 16 — P. 2663-2668.

30. Jones K.R., Farinas I., Backus C., Reichardt L.F. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development // *Cell.* — 1994. — Vol. 76 — P. 989-999.

31. Klein R., Smeyne R.J., Wurst W., et al. Targeted disruption of the TrkB neurotrophin receptor gene results in nervous system lesions and neonatal death // *Cell.* — 1993. — Vol. 75. — P. 113-122.

32. Lajunen H.R., Kaprio J., Keski-Rahkonen A., et al. Genetic and environmental effects on body mass index during adolescence: a prospective study among Finnish twins // *Int. J. Obes.* — 2009. — Vol. 33 — P. 559-567.

33. Mahley R.W., Ji Z.S. Remnant lipoprotein metabolism. Key pathways involving cell-surface heparin sulfate proteoglycans and apolipoprotein E // *J. Lipid. Res.* — 1999. — Vol. 40. — P. 1-16.

34. Mahley R.W., Rall Jr.S.C. Apolipoprotein E. Far more than a lipid transport protein // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 1. — P. 507-537.

35. Mallat Z., Ait-Qufella H., Tedgui A. Regulatory T cell responses. Potential role in the control of atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 518-524.

36. Martin L.J., Woo J.G., Morrison J.A. Evidence of shared

genetic effects between pre- and postobesity epidemic BMI levels // *Obesity (Silver Spring).* — 2009. — doi:10.1038/oby.2009.394.

37. Meyre D., Lecoq C., Delplanque J., et al. A genome-wide scan for childhood obesity-associated traits in French families shows significant linkage on chromosome 6q22.31-q23.2 // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 803-811.

38. Michaud J.L. Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 10(14). — P. 1465-1473.

39. Miller J.P. Dislipoproteinaemia of liver disease // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 4. — P. 807-832.

40. Pearce L.R., Atanassova N., Banton M.C., et al. KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation // *Cell.* — 2013. — Vol. 155. — P. 765-777.

41. Ramachandrapa S., Farooqi I.S. Genetic approaches to understanding human obesity // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121 (6). — P. 2080-2086

42. Ramachandrapa S., Raimondo A., Cali A.M.G., et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity // *J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123. — P. 3042-3050.

43. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., et al. The human obesity gene map: the 2005 update // *Obesity (Silver Spring).* — 2006. — Vol. 14. — P. 529-644.

44. Saar K., Geller F., Ruschendorf F., et al. Genome scan for childhood and adolescent obesity in German families // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111. — P. 321-327.

45. Salsberry P.J., Reagan P.B. Effects of heritability, shared environment, and nonshared intrauterine conditions on child and adolescent BMI // *Obesity (Silver Spring).* — 2010. — doi:10.1038/oby.2009.485.

46. Traurig M., Mack J., Hanson R.L., et al. Common variation in SIM1 is reproducibly associated with BMI in Pima Indians // *Diabetes.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1682-1689.

47. Viollet B., Guigas B., Garcia S., et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // *Clin. Sci.* — 2010. — Vol. 122. — P. 253-270.

48. Wang N., Lan D., Chen W., et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 9774-9779.

49. Wardle J., Carnell S., Haworth C.M., Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87. — P. 398-404.

50. Whitaker R.C., Wright J.A., Pepe M.S., et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 869-873.

51. Yeo G.S.H., Hung C.C.C., Rochford J., et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay // *Nat. Neurosci.* — 2004. — Vol. 7. — P. 1187-1189.

52. Zeller M.H., Modi A.C. Predictors of health-related quality of life in obese youth // *Obesity (Silver Spring).* — 2006. — Vol. 14. — P. 122-130.

## REFERENCES

1. Berezina M.V., Mikhaleva O.G., Bardymova T.P. The obesity: mechanisms of development // *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk).* — 2012. — Vol. 114. №7. — P. 15-18. (in Russian)

2. Dedov I.I., Peterkova V.A. Reference book of children's endocrinologist. — Moscow: Litterra, 2011. — P. 440-441. (in Russian)

3. Kronenberg H.M., Melmed Sh., Polonski K.S., Larsen P.R. Obesity and violations of a lipid exchange. — Moscow: Rid Elsevier, 2010. — 264 p. (in Russian).

4. Peterkova V.A. Vasyukova O.V. The rare forms of obesity // *Lechashhij Vrach.* — 2008. — №. 3. — P. 22-24. (in Russian).

5. Tyulpakov A.N. The role of molecular genetics in diagnostics and treatment of endocrine diseases. Brief characteristic of monogenic forms of the hereditary endocrinopathies diagnosed in Endocrinological Research Centre Federal State during the 15 year period (1996-2010) // *Problemy Endokrinologii.* — 2011. — №1. — P. 26-34. (in Russian).

6. Federal clinical guidelines about diagnostics and treatment of obesity at children and teenagers, 2013 [electronic resource]. URL: <http://www.endocrincentr.ru/science/public/consenss/932.html> (date of access 30.04.2014). (in Russian).

7. Arens R., Muzumdar H. Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome // *J. Appl. Physiol.* — 2008. — Vol. 108. — P. 436-444.

8. Bell C.J., Walley A.J., Froguel P. The genetics of human obesity // *Nat. Rev. Genet.* — 2005. — Vol. 6. — P. 221-234.

9. Bhargava S.K., Sachdev H.S., Fall C.H., et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 865-875.

10. Bonnefond A., Raimondo A., Stutzmann F., et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features // *J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123. — P. 3037-3041.

11. Cai G., Cole S.A., Butte N.F., et al. A genetic contribution to circulating cytokines and obesity in children // *Cytokine.* — 2008. — Vol. 44. — P. 242-247.

12. Challis B.G., Pritchard L.E., Creemers J.W.M., et al. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in proopiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P. 1997-2004.

13. Chen W., Li S., Cook N.R., et al. An autosomal genome scan for loci influencing longitudinal burden of body mass index from childhood to young adulthood in white sibships: The Bogalusa Heart Study // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28. — P. 462-469.

14. Cho K.H., Durbin D.M., Jonas A. Role of individual amino

- acids of apolipoprotein A-I in the activation of lecithin: cholesterol acyltransferase and in HDL rearrangements // *J. Lipid. Res.* — 2001. — Vol. 42. — P. 379-389.
15. Choquet H., Meyre D. Genomic insights into early-onset obesity // *Genome Med.* — 2010. — Vol. 2 — P. 36.
16. Clément K., Vaisse C., Lahlou N., et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction // *Nature.* — 1998. — Vol. 392 (6674). — P. 398-401.
17. De Bruyne R.M., Fitzpatrick E., Dhawan A. Fatty liver disease in children: eat now pay later // *Hepatol. Int.* — 2010. — Vol. 4. — P. 375-385.
18. Eknoyan G. Obesity, diabetes, and chronic kidney disease // *Curr. Diab. Rep.* — 2007. — Vol. 7. — P. 449-453.
19. Ettinger Jr.W.H., Hazzard W.R. Prednisone increases very low density lipoprotein and high density lipoprotein in healthy men // *Metab.* — 1988. — Vol. 37. — P. 1055-1058.
20. Fani L., Bak S., Delhanty P., et al. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options // *Int. J. of Obes.* — 2014. — Vol. 38. — P. 163-169.
21. Farooqi I.S., Drop S., Clements A., et al. Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55 (9). — P. 2549-53.
22. Farooqi I.S., Jebb S.A., Langmack G., et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with leptin deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 879-884.
23. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 4. — P. 569-577.
24. Fischer-Posovszky P., von Schnurbein J., Moepps B., et al. A new missense mutation in the leptin gene causes mild obesity and hypogonadism without affecting T cell responsiveness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95 (6). — P. 2836-40.
25. Frank G.R., Fox J., Candela N., et al. Severe obesity and diabetes insipidus in a patient with PCSK1 deficiency // *Mol. Genet. Metab.* — 2013. — Vol. 110. — P. 191-194.
26. Gray J. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55 (12) — P. 3366-3371.
27. Gray J., Yeo G., Hung C., et al. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity // *Int. J. of Obes.* — 2007. — Vol. 31 — P. 359-364.
28. Hardie D.G., Ross F.A., Hawley S.A. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2012. — Vol. 13. — P. 251-262.
29. Haworth C.M., Carnell S., Meaburn E.L., et al. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood // *Obesity (Silver Spring).* — 2008. — Vol. 16 — P. 2663-2668.
30. Jones K.R., Farinas I., Backus C., Reichardt L.F. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development // *Cell.* — 1994. — Vol. 76 — P. 989-999.
31. Klein R., Smeyne R.J., Wurst W., et al. Targeted disruption of the TrkB neurotrophin receptor gene results in nervous system lesions and neonatal death // *Cell.* — 1993. — Vol. 75. — P. 113-122.
32. Lajunen H.R., Kaprio J., Keski-Rahkonen A., et al. Genetic and environmental effects on body mass index during adolescence: a prospective study among Finnish twins // *Int. J. Obes.* — 2009. — Vol. 33 — P. 559-567.
33. Mahley R.W., Ji Z.S. Remnant lipoprotein metabolism. Key pathways involving cell-surface heparin sulfate proteoglycans and apolipoprotein E // *J. Lipid. Res.* — 1999. — Vol. 40. — P. 1-16.
34. Mahley R.W., Rall Jr.S.C. Apolipoprotein E. Far more than a lipid transport protein // *Annu. Rev. Genimics Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 1. — P. 507-537.
35. Mallat Z., Ait-Qfella H., Tedgui A. Regulatory T cell responses. Potential role in the control of atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 518-524.
36. Martin L.J., Woo J.G., Morrison J.A. Evidence of shared genetic effects between pre- and postobesity epidemic BMI levels // *Obesity (Silver Spring).* — 2009. — doi:10.1038/oby.2009.394.
37. Meyre D., Lecoecur C., Delplanque J., et al. A genome-wide scan for childhood obesity-associated traits in French families shows significant linkage on chromosome 6q22.31-q23.2 // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 803-811.
38. Michaud J.L. Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 10(14). — P. 1465-1473.
39. Miller J.P. Dislipoproteinaemia of liver disease // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 4. — P. 807-832.
40. Pearce L.R., Atanassova N., Banton M.C., et al. KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation // *Cell.* — 2013. — Vol. 155. — P. 765-777.
41. Ramachandrapa S., Farooqi I.S. Genetic approaches to understanding human obesity // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121 (6). — P. 2080-2086.
42. Ramachandrapa S., Raimondo A., Cali A.M.G., et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity // *J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123. — P. 3042-3050.
43. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., et al. The human obesity gene map: the 2005 update // *Obesity (Silver Spring).* — 2006. — Vol. 14. — P. 529-644.
44. Saar K., Geller F., Ruschendorf F., et al. Genome scan for childhood and adolescent obesity in German families // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111. — P. 321-327.
45. Salsberry P.J., Reagan P.B. Effects of heritability, shared environment, and nonshared intrauterine conditions on child and adolescent BMI // *Obesity (Silver Spring).* — 2010. — doi:10.1038/oby.2009.485.
46. Traurig M., Mack J., Hanson R.L., et al. Common variation in SIM1 is reproducibly associated with BMI in Pima Indians // *Diabetes.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1682-1689.
47. Viollet B., Guigas B., Garcia S., et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // *Clin. Sci.* — 2010. — Vol. 122. — P. 253-270.
48. Wang N., Lan D., Chen W., et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 9774-9779.
49. Wardle J., Carnell S., Haworth C.M., Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87. — P. 398-404.
50. Whitaker R.C., Wright J.A., Pepe M.S., et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 869-873.
51. Yeo G.S.H., Hung C.C.C., Rochford J., et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay // *Nat. Neurosci.* — 2004. — Vol. 7. — P. 1187-1189.
52. Zeller M.H., Modi A.C. Predictors of health-related quality of life in obese youth // *Obesity (Silver Spring).* — 2006. — Vol. 14. — P. 122-130.

**Информация об авторах:** Михалева Оксана Григорьевна — доцент кафедры, к.м.н, 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, e-mail: igiuv.endo@mail.ru; Бардымова Татьяна Прокопьевна — заведующая кафедрой, д.м.н., профессор; Березина Марина Витальевна — ассистент кафедры.

**Information About the Authors:** Mikhaleva Oksana G. — MD, PhD, Associate Prof. of Department, 664049, Yubileinyi, 100, e-mail: igiuv.endo@mail.ru; Bardymova Tatyana P. — MD, PhD, Professor, Head of Department; Berezina Marina V. — Associate Prof. of Department.

## ЭВОЛЮЦИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ С ВЕНОЗНОЙ ИНВАЗИЕЙ

Радион Исмагилович Расулов<sup>1</sup>, Ольга Валерьевна Бакланова<sup>2</sup>,  
Геннадий Игнатьевич Сонголов<sup>3</sup>, Николай Игоревич Минакин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>2</sup>Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>3</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. — к.м.н., доц. Г.И. Сонголов)

**Резюме.** Местно-распространенные и диссеминированные формы рака почки были и остаются сложной задачей в онкологии. Особое место среди них занимает рак почки, осложненный венозной инвазией. Эволюция лечения данной патологии подразумевает разработку и освоение лечебных мероприятий, включая хирургические, парахирургические приемы, лекарственную терапию (в том числе и химиотерапию) и диагностические манипуляции. Первый период эволюции специализированного лечения наиболее долгий и трудный — путь от полного отрицания оперативного лечения до выполнения комбинированных операций. К концу 1970 годов всесторонне разработана нефрэктомия с одномоментной тромбэктомией. Обсуждены послеоперационные осложнения, намечены мероприятия по снижению послеоперационной летальности. В последующем в зависимости от протяженности опухолевого тромба предложены варианты операций на венозной магистральной. К концу 90-х годов XX столетия разработаны показания к кардиопульмональному шунтированию и наложению вено-венозного шунта. В это же время обозначены варианты завершения операции — резекция ренального-супраренального сегментов нижней полой вены без восстановления непрерывности последней, восстановление непрерывности нижней полой вены посредством краевого шва, «заплаты» и аллопротезирования. В настоящий момент эволюция специализированного лечения рака почки с венозной инвазией находится на этапе освоения комплексного лечения, включающий комбинированную операцию и иммунохимиотерапию.

**Ключевые слова:** рак почки, венозная инвазия, нефрэктомия, тромбэктомия.

#### EVOLUTION OF A SPECIALIZED TREATMENT OF A KIDNEY CANCER WITH A VENOUS INVASION

R.I. Rasulov<sup>1</sup>, O.V. Baklanova<sup>2</sup>, G.I. Songolov<sup>3</sup>, N.I. Minakin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education;

<sup>2</sup>Irkutsk Regional Oncology Clinic; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Regional and disseminated kidney cancer are most difficult problem in oncology. Renal cancer with vacular invasion takes the special place of these. Evolution of treatment for this pathology is development and exploitation of remedial measure include surgical and parasurgical technics, medical oncology (including chemotherapy) and diacritical operation. The most difficult and long way of expert care is the first period of evolution — the way of denial of operative therapy to complex of surgical aggression. Nephrectomy with single-step thrombectomy was determinating toward the end of 1970. Post-surgery complications were discussed and ways of decreasing postoperative lethality were appointed. Response guided size of tumor thrombus was offered variants of surgical aggression for low tension circulation. Were creating therapeutic indications for cardiopulmonary bypass and intervenous bypass toward the end of 90th years of XX century. At the same period of time were created variants for termination of surgical aggression — resection of renal-suprarenal section of inferior vena cava without regenerative process and reconstruction of inferior vena cava using suture, “patch” and alloprosthetic device. At the moment, evolution of expert care for renal cancer with vacular invasion finds itself on the stage of discover complex of surgical aggression and immunochemotherapy.

**Key words:** kidney cancer, venous invasion, nephrectomy, thrombectomy.

Разновидностями агрессивного роста рака почки считали инвазию опухоли в стенку нижней полой вены снаружи и распространение опухоли в просвете венозного русла — почечной и нижней полой вен.

Оперативное лечение обсуждаемой патологии в объеме тромбэктомии (удалении опухолевого тромба) из нижней полой вены имеет полувековую историю, однако целенаправленная разработка этой операции началась в 70-80-х годах прошлого столетия. Попытки удалить опухолевый тромб из нижней полой вены предпринимались многими хирургами, но, как правило, операции были неудачными. Так, E.S. Judd и A.E. Scholl (1924) во время нефрэктомии турникетом, наложенным на почечную вену, фрагментировали опухолевый тромб. Миграция последнего вызвала тромбоэмболию легочной артерии и моментальную смерть на операционном столе. В последующем серия неудачных операций дискредитировала саму идею тромбэктомии.

В 1943 году J.R. McDonald и J.T. Pristly успешно выполнили нефрэктомию с удалением опухолевого тромба. Операция прошла без осложнений, потому что опухолевый тромб находился в просвете только лишь почечной вены и не распространялся в просвет нижней полой вены [6].

C. Ney (1946) собрал и проанализировал 10 наблюдений попыток удаления опухолевого тромба с летальным исходом на операционном столе. Им высказано предположение о неосведомленности оперирующего хирурга о наличии опухолевого тромба пролабирующего в просвет нижней полой вены во время перевязки почечной

вены. Аналогичного мнения придерживались R. Chute и соавт. (1949) и H. Vonneau и соавт. (1956).

С разработкой метода венакаваграфии [3,9,30,49] стало возможным дооперационное диагностирование венозной инвазии, что привело к другой крайности — отказу от радикальных операций данной категории больных. Таким образом, венакаваграфия позволила селекционировать оперируемый контингент больных. Главной причиной отказа от радикального оперативного лечения пациентов с венозной инвазией была высокая послеоперационная летальность, обусловленная отсутствием сосудистых навыков у оперирующих онкоурологов. Согласно данным V.F. Marschall и соавт. (1970) из 11 пациентов оперированных по поводу венозной инвазии 8 умерли; причина смерти — тромбоэмболия легочной артерии.

E.W. Riches и соавт. (1951), H. Klosterhalfen (1968) сообщили о летальности в 72% в первые три года после операции. Еще более худшие результаты оказались при удалении опухолевого тромба растущего в просвет нижней полой вены из левой почки. Основываясь на результатах лечения J.J. Kaufman и соавт. (1956) считали разработку тромбэктомии в онкоурологии бесперспективной. Согласно М.Н. Жуковой (1965) венозная инвазия при раке почки являлась противопоказанием к нефрэктомии. По данным М.Ф. Трапезниковой (1972), в 10,5% наблюдений выполнена только лишь пробная лапаротомия в связи с диагностикой опухолевого тромба в почечной и нижней полой венах на операционном столе.

С середины 1970-х годов появились работы, в которых сообщалось о благоприятном непосредственном исходе операций. Так, D.G. Scinner и соавт. (1977) публикуют сборную статистику успешных тромбэктомий включающую 21 наблюдение без единого летального исхода; при этом в 50% наблюдений пациенты пережили 10-летний рубеж.

J.V. de Kernion и соавт. (1978) сообщают отдаленные результаты лечения 86 пациентов оперированных по поводу рака почки с венозной инвазией; агрессивная хирургическая тактика обеспечила среднюю продолжительность жизни в 6 месяцев. Согласно данным клиники Mayo 5-летняя выживаемость после тромбэктомии, у пациентов без метастатического поражения и при условии полного удаления опухолевого тромба, составила 68% [54].

Наработка оперативной техники тромбэктомии выявила важную особенность — частота осложнений и выживаемость зависят от уровня распространения опухолевого тромба.

Таким образом, к концу 1970-х годов возникла острая необходимость всестороннего анализа накопившегося клинического материала. Назрела проблема создания классификации венозной инвазии, разработки оптимальных хирургических приемов в зависимости от уровня распространения тромба, определения хирургической тактики.

До сих пор довольно большое число больных раком почек поступают в стационар в запущенной стадии опухолевого процесса. В частности 18,2-30% больных к моменту госпитализации имеют отдаленные метастазы [5, 62], от которых погибают в течение 6-12 месяцев [28]. Венозная инвазия нижней полой вены встречается в 3,4-68% наблюдений [1,5,7,36,60]; из которых в 7,2-83,1% опухолевый тромб ограничивается почечной веной и в 4-19% распространяется на нижнюю полую вену [4, 74]. Согласно данным ряда авторов в 12-60% наблюдений опухолевый тромб распространяется выше устья почечных вен [10, 18, 24, 66]. Истинная инвазия опухоли почки в адвентицию нижней полой вены встречается относительно редко и составляет в среднем 4% [36,67]. Согласно нашим данным I стадия опухолевого процесса установлена в 29,7%, II стадия — в 18,4%, III стадия — в 36,1% и IV стадия — в 15,8% наблюдений. В 2,6% наблюдений диагностирован рост опухоли в стенку нижней полой вены и в 4,1% — наличие венозной инвазии с распространением опухолевого тромба по просвету нижней полой вены. Отметим, что в 3,2% наблюдений опухолевый тромб распространялся на супраренальный сегмент, в 0,7% — на позадипеченочный сегмент нижней полой вены и в 0,2% опухолевый тромб пролабировал в полость правого предсердия [11].

Отличительной особенностью опухолей почек является преимущественное распространение их в нижнюю полую вену при отсутствии отдаленных метастазов. Кроме того, в большинстве наблюдений венозной инвазии отсутствует метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. В работах ряда авторов отмечено, что проникновение опухоли в просвет нижней полой вены еще не означает более агрессивную форму роста рака почки. Прогноз, по их мнению, зависит, прежде всего, от гистологического типа строения, локального роста, градации опухоли, наличия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов [14,18]. Вышеизложенное явилось основанием к разработке активного хирургического лечения рака почки с венозной инвазией.

Врастание опухолевого тромба в магистральные сосуды следует рассматривать как локальное распространение рака и наиболее тяжелое из возможных осложнений. Оперативное лечение больных с венозной инвазией — исключительно сложная задача и последняя надежда на продление жизни.

Разработка технических приемов и хирургической тактики потребовала от исследователей дополнитель-

ного изучения патофизиологических процессов при формировании опухолевого тромба, принятия классификации венозной инвазии и внедрения методов сверхточной диагностики.

Исследованиями E. Leiter (1966) показано, что нижняя полая вена получает кровь из трех основных магистралей: 25-33% крови поступает из подвздошных вен, 25% — из почечных вен, 25% — из печеночных вен. Течение патологического процесса зависит от сроков и уровня развития окклюзии. Острая окклюзия нижней полой вены выше почечных сосудов обычно сопровождается тромбозом почечных вен, массивным геморрагическим инфарктом почек и смертью [52]. В эксперименте L.A. Sapirstein и соавт. (1956) показали, что перевязка супраренального сегмента нижней полой вены требует выполнения правосторонней нефрэктомии. Авторы сделали вывод, что венозный коллатеральный кровоток из левой почки недостаточен для оттока крови из обеих почек. При поражении правой почки с нарушением кровотока по нижней полой вене левая почечная вена может быть перевязана без последствий в случае постепенного развития окклюзии. G. Ciancio и соавт. (2005) сообщили о 3 наблюдениях, где была выполнена правосторонняя нефрэктомия, сегментарная резекция ренального участка нижней полой вены с удалением опухолевого тромба. Операция завершена лигированием левой почечной вены, дистального и проксимального концов нижней полой вены (непрерывность нижней полой вены не восстанавливали). В ближайшем послеоперационном периоде осложнений не было, средняя продолжительность жизни пациентов составила 24 месяца. В работах M.E. Missal и соавт. (1965) показано, что развитие коллатералей завершается в среднем через 3 месяца. Часто опухолевый тромб лишь частично перекрывает просвет нижней полой вены, и индукции развития коллатерального кровообращения не происходит. В этом случае, развитие почечной недостаточности после тромбэктомии с перевязкой левой почечной вены происходит значительно чаще [50]. При удалении левой почки, венозный отток из правой почки должен быть сохранен из-за отсутствия коллатералей.

K.B. Summigs (1983) впервые предложил классифицировать венозную инвазию в зависимости от уровня распространения тромба: 1) супрадиафрагмальные; 2) инфрадиафрагмальные.

Однако условность такого деления не удовлетворяла многих специалистов. В последующем были предложены классификации M.K. O'Donohoe (1987), G. Staechler и соавт. (1987), A.C. Переверзевым (1997) и др.

Для планирования объема операции и прогнозирования результатов хирургического лечения большое значение имеет не только протяженность опухолевого тромба, но и степень его фиксации к сосудистой стенке. R.V. Clayman et al. (1980) попытались отразить этот момент в своей классификации. Наличие опухолевого тромба авторами стадировано следующим образом: IIIa (RV), IIIa (IVC<sub>i</sub>)<sup>f</sup>, IIIa (IVC<sub>i</sub>)<sup>s</sup>, IIIa (IVC<sub>i</sub>)<sup>f</sup>, IIIa (IVC<sub>i</sub>)<sup>s</sup>, IIIa (AV)<sup>a</sup>, где RV — почечная вена, IVC<sup>s</sup> — нижняя полая вена, AV — правое предсердие, i — инфрадиафрагмальный, s — супрадиафрагмальный, f — флотирующий, a — адгезивный (вросший).

В настоящее время, подавляющее большинство авторов пользуются двумя основными классификациями — это классификации R. Bihrl и соавт. (1986) и D.G. Skinner и соавт. (1989).

До недавнего времени нижнюю кавографию выполняли всем больным с венозной инвазией. Показанием к верхней кавографии являлось наличие полного блока нижней полой вены и плохая визуализация верхней границы опухолевого тромба [51]. В настоящее время кавография показана при неинформативности ультразвукового сканирования (УЗС) и противопоказаниях к ядерно-магнитному резонансу (ЯМР) [35].

УЗС является рутинным методом диагностики. Метод обладает высокой чувствительностью и спец-



ифичностью, позволяет определять протяженность опухолевого тромба и состояние окружающих тканей [58]. Общая точность УЗС составляет 60-100% [37]. УЗС может быть применена интраоперационно, транспищеводно и в виде эхокардиографии [72].

Компьютерная томография (КТ) в настоящее время является основным методом диагностики объемных образований почки. Выполнение частых срезов, контрастное усиление позволяют довольно точно диагностировать венозную инвазию. Общая точность КТ составляет 68-95% [37]. Недостатком метода является неточное определение верхней границы тромба [35].

При планировании оперативного вмешательства больным с опухолевым тромбом нижней полой вены необходимо точное определение его протяженности. На сегодняшний день ЯМР является методом выбора в диагностике опухолевого тромба и определения его верхней границы [35]. Ограничением к применению является высокая стоимость, клаустрофобия, наличие у больного пейсмекера, медицинских металлических конструкций.

Удаление опухолевого тромба распространяющегося выше уровня печеночных вен в некоторых случаях требует применения кардиопульмонального шунтирования. Данный прием можно выполнять без глубокой гипотермии и остановки кровообращения. При таком варианте методики одновременное вскрытие нижней полой вены и правого предсердия (с целью контролируемого чрезпредсердного удаления тромба) позволяет снизить риск эмболических осложнений. Однако данный вариант не обеспечивает хорошей визуализации, экспозицию нарушает кровотечение из печеночных вен [38,47]. Поэтому многие авторы применяют глубокую гипотермию (18-20°C) с остановкой кровообращения [15,38,39,69].

G. Staehler и соавт. (2000) опубликовали результаты лечения 79 пациентов оперированных по поводу рака почки с венозной инвазией. В 93,6% наблюдений операцию выполняли с использованием кардиопульмонального шунта (в варианте глубокой гипотермии и остановки кровообращения). Авторы сообщают, что во всех наблюдениях имела повышенная кровоточивость во время операции, а в 4 — темп кровотечения приближался к профузному. Послеоперационная летальность составила 6,4%. При этом самая высокая летальность отмечена в группе с распространением тромба выше диафрагмы — 40%. Заклячая статью, авторы рекомендуют применять искусственное кровообращение только при наддиафрагмальных тромбах.

Y. Tsuji и соавт. (2001) сообщил о 34 операциях по поводу рака почки с венозной инвазией. При этом кардиопульмональное шунтирование ими применено только в 38,2% наблюдений. Авторы считают, что единственным показанием к данному методу является внутрисердечное распространение тромба.

M. Jibiki и соавт. (2004) выполнили 30 нефрэктомий с одномоментной тромбэктомией. Из них в 4 наблюдениях потребовалось применение кардиопульмонального шунтирования. Дифференцированный подход в определении объема операции позволил авторам добиться низкой послеоперационной летальности — 3,3%.

G. Horvath и соавт. (2003) сообщают о своем опыте удаления внутрисердечных тромбов у 5 больных. Большие размеры внутрисердечнорасположенной части тромба, а также плотная фиксация тромба к стенкам вены потребовали использования глубокой гипотермии и длительной остановки кровообращения. При этом получены удовлетворительные непосредственные (осложнения и послеоперационная летальность 0%) и отдаленные (средняя продолжительность жизни — 42 месяца) результаты лечения.

Таким образом, отношение онкоурологов к искусственному кровообращению неоднозначно. Несмотря на бесспорные достоинства, кардиопульмональное

шунтирование значительно усложняет операцию, гепаринизация определяет высокий риск коагулопатических кровотечений [44]. Поэтому показания к проведению операции в условиях искусственного кровообращения должны быть четко определены. Отметим, что подавляющее большинство хирургов считает, что показаниями к применению кардиопульмонального шунтирования являются плотная фиксация опухолевого тромба к стенке вены и распространение тромба выше диафрагмы, когда использование более простых методов опасно в отношении фрагментации опухоли и развития тромбоземболических осложнений [33].

Высокое пережатие нижней полой вены, ограничивает венозный возврат к сердцу, ведет к резким расстройствам гемодинамики в обоих кругах кровообращения, которое тем выраженнее, чем проксимальнее выполнено пережатие. Компенсация венозного притока массивной внутривенной инфузией может привести к развитию острой правожелудочковой недостаточности после снятия зажимов с венозной магистральной. Применение вено-венозного шунта позволяет избежать этих нежелательных эффектов. Метод заключается в канюлировании правого предсердия (чаще венозных магистралей системы верхней полой вены — подмышечной вены через латеральную подкожную вену руки) и бедренной либо нижней полой вен (чаще бедренной вены через большую подкожную вену ноги). Канюли соединяют с роликовым насосом, обеспечивающим адекватный объем перфузии из нижней полой вены в правое предсердие.

G. Ciancio и соавт. (2002) использовали вено-венозный шунт у 16 пациентов при протяженных опухолевых тромбах, распространяющихся на ретропеченочный сегмент нижней полой вены.

G. Staehler и соавт. (2000) считают целесообразным применение данного метода при ретропеченочном распространении опухолевого тромба и недостаточном развитии венозных коллатералей (2 наблюдения).

A.J. Browning и соавт. (1999) применили вено-венозный шунт при опухолевых тромбах распространяющихся выше печеночных вен, но не входящих в правое предсердие (7 наблюдений).

Преимуществом вено-венозного шунта являются: оперирование на работающем сердце, отсутствие в необходимости системной гепаринизации и гипотермии.

Для опухолевых тромбов распространяющихся на супрадиафрагмальный сегмент нижней полой вены, P. Bassi и соавт. (2005) разработали и применили на практике доступ через лапаротомный разрез с рассечением диафрагмы и перикарда. Авторы назвали метод трансдиафрагмальный-интраперикардиальный. Согласно данным авторов средняя кровопотеря составила 1500,0 (1100,0-2800,0) мл; продолжительность операции от 3 ч 20 мин до 4 ч. Осложнений и летальности не было.

Данная методика быстро нашла своих последователей и вот уже G. Ciancio и соавт. (2005) сообщили о своих первых результатах. Авторами по данной методике прооперировано 7 пациентов, послеоперационная летальность составила 14,2%.

Согласно литературным данным онкологическую нефрэктомия с тромбэктомией завершают одним из четырех вариантов. Первый вариант предложенный E.J. Vicente Prados и соавт. (1998) включает сегментарную резекцию ренального-супраренального сегментов нижней полой вены (без восстановления непрерывности последней) и перевязку левой почечной вены. Данный объем операции выполнен 3 пациентам. Авторы сообщают, что в послеоперационном периоде функция левой почки была удовлетворительной, и не было проявлений венозной недостаточности нижних конечностей. Второй, третий и четвертый варианты включают восстановление непрерывности нижней полой вены посредством краевого шва, «заплаты» и аллопротезирования [31,41,59,64,73,75].

Y. Tsuji и соавт. (2001) на 34 нефрэктомии с тромбэктомией в 19 наблюдениях выполнили краевой шов, в 13 — пластику «аллозаплатой» и в 2 — протезирование политетрафлюроэтиленовым протезом.

C. Yamashita и соавт. (1999) оперировали 12 пациентов с распространением опухолевого тромба выше диафрагмы, из них в 3 наблюдениях тромб достигал правого предсердия. В 3 наблюдениях непрерывность вены восстановлена краевым швом, в 7 — пластикой «аллозаплатой» и в 3 — аллопротезом. Средний срок наблюдения составил 36 месяцев. Локальных сосудистых осложнений не выявлено. 3-летняя выживаемость составила 37,5% и 5-летняя — 18,8%.

R. Sarkar и соавт. (1998) сообщили о 10 наблюдениях протезирования нижней полой вены политетрафлюроэтиленовым протезом. Из них в 2 наблюдениях выполнено протезирование супраренального, в 7 — инфраренального сегментов и в 1 — протезирование бифуркации нижней полой вены. Во всех наблюдениях антикоагуляционная терапия не использовалась ни до-, ни послеоперационно. Средний койко-день составил 8,1 день. Послеоперационной летальности не было. Выживаемость составила 80% при среднем сроке наблюдения 19 месяцев.

Y. Okada и соавт. (1996) в 5 наблюдениях выполнили протезирование нижней полой вены политетрафлюроэтиленовым протезом. В 3 наблюдениях заменили супраренальный сегмент нижней полой вены и в 2 — инфраренальный. Средний срок наблюдения составил 58 месяцев. Функция протезов была адекватной во всех наблюдениях.

В настоящее время принципиальных споров по вопросу завершения сосудистого этапа операции нет, так как полностью разработаны показания к тому или иному виду восстановления непрерывности нижней полой вены. Краевой шов не должен сужать просвет вены более чем на одну треть диаметра. Если дефект в стенке вены большой, то непрерывность сосуда необходимо восстанавливать пластикой по типу «заплатки» с использованием аутовены либо синтетического материала. При сегментарных резекциях вены, когда диастаз между концами сосуда составляет 3 и более см выполнить циркулярный шов, как правило, не возможно. Поэтому при такой ситуации непрерывность нижней полой вены восстанавливают протезированием.

Хирургическое удаление опухолевого тромба из нижней полой вены связано с большим количеством осложнений и высокой послеоперационной летальностью. Согласно данным ряда авторов послеоперационная летальность составляет 1,4–14,2%, а частота осложнений достигает 30–60% [24, 39, 46, 56, 66, 69, 71, 73].

Среди послеоперационных осложнений часто встречаются кровотечения, сепсис, печеночная и почечная недостаточность [46, 56, 66]. Факторами, увеличивающими частоту осложнений, являются левосторонняя локализация опухоли, наличие дооперационной печеночной недостаточности и наддиафрагмальное распространение опухолевого тромба [47].

Однако из всего многообразия осложнений наиболее часто встречающимися и фатальными являются тромбоэмболия легочной артерии и неконтролируемое кровотечение.

Массивная тромбоэмболия легочной артерии, развивается в результате отрыва всего опухолевого тромба или его фрагмента и, как правило, заканчивается летальным исходом [32, 53]. G. Staehler и соавт. (2000) описали 2 случая тромбоэмболии легочной артерии на 79 оперированных пациентов. Немедленно выполненная эмболектомия оказалась успешной и спасла жизнь одному пациенту. Подобное наблюдение успешной эмболектомии сообщили K. Fukui и соавт. (1992).

Применение кардиопульмонального шунтирования уменьшает риск возникновения эмболических осложнений, увеличивая при этом риск интра- и послеопе-

рационных кровотечений [16, 32, 34, 69]. По данным G. Staehler и соавт. (2000) интраоперационные коагулопатические кровотечения составляют 28,5%. В 14,2% наблюдений они являются причиной смерти пациентов.

Мы располагаем опытом лечения 36 больных раком почки с опухолевым поражением нижней полой вены. Ретроспективный анализ показал, что расширенная нефрэктомия с сосудистым этапом по времени значительно продолжительнее ( $142,1 \pm 6,06$  против  $97,8 \pm 1,38$  мин;  $p < 0,001$ ), чем онкологическая нефрэктомия без сосудистого этапа. Длительность обсуждаемой операции обусловлена дополнительным сосудистым этапом, включающим резекцию нижней полой вены, тромбинэктомии и восстановление целостности венозной магистральной. Интраоперационная кровопотеря при расширенной нефрэктомии с сосудистым этапом составила  $638,3 \pm 60,65$  мл (против  $570,6 \pm 16,87$  мл,  $p = 0,2$ , где выполняли нефрэктомию без сосудистого этапа). В группах с резекцией вены дополненной тромбэктомией и без сосудистого этапа не найдено значимых различий в частоте послеоперационных осложнений (6,7% против 6,5%;  $p = 0,7$ ), послеоперационном койко-дне ( $8,8 \pm 0,34$  против  $8,5 \pm 0,09$  дней;  $p = 0,3$ ) и послеоперационной летальности (0% против 0,8%;  $p = 0,5$ ) [11].

Поддавляющее большинство авторов при раке почки с венозной инвазией выделяют следующие прогностические факторы: полнота удаления всей видимой опухоли [66, 70], наличие инвазии опухоли в парапанкреальную клетчатку [21, 34], наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов [14, 18]. Уровень распространения опухолевого тромба до сих пор остается спорным прогностическим фактором.

Завершая настоящую статью, отметим, что в настоящее время оперативное лечение больных с венозной инвазией является последней надеждой на продление жизни. Тем не менее, до сих пор нет единой точки зрения в вопросе хирургического лечения опухолевого поражения нижней полой вены при раке почки. Существуют по крайней мере 3 взгляда на данную проблему.

Ряд хирургов рассматривают опухолевое поражение нижней полой вены как запущенную стадию опухолевого процесса и считают что хирургическое лечение в данной ситуации бесперспективно. Таких больных относят к инкурабельным, операцию завершают пробной лапаротомией. Считаем, что опухолевое поражение нижней полой вены не является абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению. Оно относительно и относительно только в тех случаях, когда нет специалиста, владеющего техникой сосудистых операций и специализированной аппаратуры (аппарат искусственного кровообращения, *bioprump*) для выполнения высоко технологичных операций.

Еще одним вариантом хирургического лечения опухолевой инвазии нижней полой вены является выполнение паллиативной нефрэктомии. При этом удаляют пораженную опухолью почку с оставлением в просвете вены опухолевого тромба или опухолевой площадки на венозной магистральной. Данный подход критикуем, так как паллиативная нефрэктомия не увеличивает продолжительность жизни, мало того способствует диссеминации опухолевых клеток.

Выполнение комбинированной операции с резекцией нижней полой вены и тромбэктомией на сегодняшний день является самым перспективным вариантом хирургического лечения, позволяющим планировать радикальную схему лечения. С 2001 года мы сторонники именно этого хирургической тактики. В 83,4% наблюдений опухолевого поражения нижней полой вены нам удалось выполнить комбинированную нефрэктомию с резекцией нижней полой вены и тромбэктомией. Этим самым мы увеличили группу больных раком почки леченных по радикальной программе с 95,9% до 98,9% ( $p < 0,05$ ) [11].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г. Диагностика и лечение опухоли почки // Пленум Всероссийского общества урологов. — Кемерово, 1995. — С. 4-32.
2. Жукова М.Н., Ключарев Б.В., Рождественский В.И. Хирургические заболевания почек и мочеточников. — М.: Медицина, 1965. — 211 с.
3. Кучинский Г.А., Матвеев Б.П. О вазографических методах исследования в распознавании поражений нижней полой вены при опухоли почки // Урология и нефрология. — 1973. — №1. — С. 23-25.
4. Лопаткин Н.А., Поповкин Н.Н., Ишельник А.М. и др. Опухоли почек и мочевых путей. — Харьков, 1994. — С. 30-37.
5. Мавричев А.С. Почечно-клеточный рак. — Минск: Вышэйшая школа, 1996. — 172 с.
6. Матвеев В.Б. Хирургическое лечение осложненного венозной инвазией и метастатического рака почки: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 234 с.
7. Переверзев А.С. Оперативное лечение рака почки с инвазией опухолевого тромба в нижнюю полую вену // Урология и нефрология. — 1995. — №6. — С. 10-16.
8. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. — Харьков, 1997. — 211 с.
9. Пытель А.Я., Пытель Ю.А. Рентгенодиагностика урологических заболеваний. — М.: Медицина, 1966. — 480 с.
10. Пытель Ю.А., Аляев Ю.Г. Венозная опухолевая инвазия при раке почки // Хирургия. — 1997. — №3. — С. 29-35.
11. Расулов Р.И. Реконструктивно-восстановительные вмешательства на магистральных сосудах при повреждениях и онкологических заболеваниях органов живота: Дис... д-ра мед. наук — Томск, 2006. — 388 с.
12. Трапезникова М.Ф. Опухоли почек. — М.: Медицина, 1972. — 183 с.
13. Bassi P., Dal Moro F., Ciaccia M., et al. Transdiaphragmatic-intraepicardiac approach to supradiaphragmatic vena cava invasion secondary to renal cell carcinoma: a novel surgical approach // Urology. — 2005. — Vol. 66, № 5. — P. 1101-1105.
14. Beck D.A. Renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Radiological evaluation and surgical management // J. Urol. — 1977. — Vol. 118. — P. 533-537.
15. Belgrano E., Liguori G., Trombetta C., et al. Modified pump-driven venous bypass in surgery for renal cell carcinoma (RCC) involving the inferior vena cava (IVC) // World J. Urol. — 2002. — Vol. 20, №1. — P. 56-58.
16. Belis J.A., Levinson M.E., Pae Jr. W.E. Complete radical nephrectomy and vena caval thrombectomy during circulatory arrest // J. Urol. — 2000. — Vol. 163. — P. 434-436.
17. Bihrl R., Libertino J.A. Renal cell cancer with extension into the vena cava // Tumors or the kidney. — Baltimore: Williams&Wilkins, 1986. — P. 111-123.
18. Bissada N.K., Yakout H.H., Babanouri A., et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava // Urology. — 2003. — Vol. 61, №1. — P. 89-92.
19. Bonneau H., Chauvin H.F., Rampal M. Fatal pulmonary embolism by neoplastic plug during nephrectomy for Wilm's tumor in an adult // J. Urol. Med. Chir. — 1956. — № 4-5. — P. 296-300.
20. Browning A.J., Eardley I., Joyce A.D., et al. Percutaneous veno-venous bypass in surgery for renal cell carcinoma with associated vena caval tumour thrombus // BJU Int. — 1999. — Vol. 83. — P. 850-852.
21. Cherrie R.J., Goldman D.G., Lindner A., de Kernion J.B. Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma // J. Urol. — 1982. — Vol. 128. — P. 910.
22. Chute R., Soutter L. Thoraco-abdominal nephrectomy for large kidney tumors // J. Urol. — 1949. — Vol. 61, № 4. — P. 688-696.
23. Ciancio G., Soloway M. The use of natural veno-venous bypass during surgical treatment of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus // Am. Surg. — 2002. — Vol. 68, № 5. — P. 488-490.
24. Ciancio G., Soloway M.S. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extending above diaphragm: avoiding cardiopulmonary bypass // Urology. — 2005. — Vol. 66, № 2. — P. 266-270.
25. Ciancio G., Soloway M. Resection of the abdominal inferior vena cava for complicated renal cell carcinoma with tumour thrombus // BJU Int. — 2005. — Vol. 96, № 6. — P. 815-818.
26. Clayman R.V., Gonzales R., Fraley E.E. Renal cell cancer invading the inferior vena cava: clinical review and anatomical approach // J. Urol. — 1980. — Vol. 123. — P. 157-163.
27. Cummins K.B. Surgical management of renal cell carcinoma with extension into the vena cava // Genitourinary cancer surgery. — Philadelphia, 1983. — P. 70-85.
28. De Forges A., Rey A., Klink M., et al. Prognostic factors in adult metastasis renal carcinoma. A multivariate analysis // Semin. Surg. Oncol. — 1988. — Vol. 4. — P. 149-154.
29. de Kernion J.B., Ramming K.P., Smith R.B. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis // J. Urol. — 1978. — Vol. 120. — P. 148.
30. Dorr R.P., Cerny J.C., Hoscins P.A. Inferior venacavograms and renal venograms in the management of renal tumors // J. Urol. — 1973. — Vol. 110. — P. 280.
31. Fujioka T., Sugimura J., Hasegawa M., et al. Combined total replacement of the suprarenal inferior vena cava with a polytetrafluoroethylene tube graft and hepatic vein reconstruction for renal cell carcinoma // J. Urol. — 2000. — Vol. 163, № 6. — P. 1861-1862.
32. Fukui K., Narita J., Takahashi S., et al. A case report of a massive pulmonary tumor embolism occurring during surgery for renal cell carcinoma // Kyoby Geka. — 1992. — Vol. 45. — P. 529-532.
33. Garcia O.D., Fernandez E., de Vicente E., et al. Surgical stratification of renal carcinoma with renal vein and inferior vena cava // Actas Urol. Esp. — 2005. — Vol. 29, № 5. — P. 448-456.
34. Glazer A.A., Novick A.C. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium // J. Urol. — 1996. — Vol. 155. — P. 448-450.
35. Goldfarb D.A., Novick A.C., Lorig R., et al. Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: a comparative study with venacavography and computerized tomography scanning // J. Urol. — 1990. — Vol. 144. — P. 1100-1104.
36. Hoehn W., Hermanek P. Invasion of veins in renal cell carcinoma — frequency, correlation and prognosis // Eur. Urol. — 1983. — Vol. 9, №5. — P. 276-280.
37. Horan J.J., Robertson C.N., Choyke P.L., et al. The detection of renal carcinoma extension into the renal vein and inferior vena cava: a prospective comparison of venocavography and magnetic resonance imaging // J. Urol. — 1989. — Vol. 142. — P. 943-948.
38. Horvath G., Toth C., Szentgyorgyi L., et al. Surgical treatment of malignant renal tumors invading the inferior vena cava and right atrium // Magy Seb. — 2003. — Vol. 56, № 6. — P. 239-241.
39. Jibiki M., Iwai T., Inoue Y., et al. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava // J. Vasc. Surg. — 2004. — Vol. 39, № 4. — P. 829-835.
40. Judd E.S., Scholl A.J. Surgery of renal tuberculosis // Ann. Surg. — 1924. — Vol. 79, № 3. — P. 395-409.
41. Katz N.M., Spence I.J., Wallace R.B. Reconstruction of the inferior vena cava with a polytetrafluoroethylene tube graft after resection for hypernephroma of the right kidney // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1984. — Vol. 87. — P. 791.
42. Kaufman J.J., Burke D.E., Goodwin W.E. Abdominal venography in urological diagnosis // J. Urol. — 1956. — Vol. 75, № 1. — P. 160-168.
43. Klosterhalfen H. Thoraco-abdominal nephrectomy in large kidney tumors. (On the question of primary vein ligation) // Urologe. — 1968. — Vol. 7, № 3. — P. 146-148.
44. Lam G.W., Thind P.O., Sorensen B.L., Efsen F. Surgical strategy in treatment of renal tumor complicated by tumor thrombosis in inferior vena cava // Ugeskr. Laeger. — 2001. — Vol. 29, № 5. — P. 608-611.
45. Leiter E. Inferior-vena-caval thrombosis in malignant renal lesions // JAMA. — 1966. — Vol. 198. — P. 145-148.
46. Marshal F.F., Reitz B.A. Technique for removal of renal cell carcinoma with suprahepatic vena cava thrombous // Urol. Clin. North. Am. — 1986. — Vol. 13. — P. 551-557.
47. Marshal F.F., Deitrick D.D., Baumgartner W.A., Reitz B.A. Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplastic extension above the hepatic veins // J. Urol. — 1988. — Vol. 139. — P. 1166-1172.
48. Marshall V.F., Middleton R.G., Holswade G.R., et al. Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava // J. Urol. — 1970. — Vol. 103. — P. 414-420.
49. McCoy R.M., Klatte E.C., Rhamy R.K. Use of inferior venacavography in the evaluation of renal neoplasms // J. Urol. — 1969. — Vol. 102. — P. 556.
50. McCullough D.L., Gittes R.F. Vena cava resection for renal cell carcinoma // J. Urol. — 1974. — Vol. 112. — P. 162-167.
51. McCullough D.L., Talner L.B. Inferior vena cava extension of renal carcinoma: a lost case? Roentgenographic and pathology findings in surgical patients // AJR. — 1974. — Vol. 121. — P. 819-826.
52. Missal M.E., Robinson J.A., Tatum R.W. Inferior vena cava obstruction. Clinical manifestation, diagnostic methods and related

problems // *Ann. Intern. Med.* — 1965. — Vol. 62. — P. 133-161.

53. Nagasaka S., Taniguchi S., Kobayashi S., et al. Successful treatment of intraoperative pulmonary tumor embolism from renal cell carcinoma // *Heart Vessels.* — 1997. — Vol. 12. — P. 199-202.

54. Neves R.J., Zinke H. Surgical treatment of renal cancer vena cava extension // *Brit. J. Urol.* — 1987. — Vol. 59. — P. 390-395.

55. Ney C. Thrombosis of the inferior vena cava associated with malignant renal tumors // *J. Urol.* — 1946. — Vol. 55. — P. 583-590.

56. Novick A.C., Kaye M.C., Cosgrove D.M., et al. Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena cava thrombi // *Ann. Surg.* — 1990. — Vol. 212. — P. 472.

57. O'Donohoe M.K., Flanagan F., Fitzpatrick J.M., Smoth J.M. Surgical approach to inferior vena caval extension of renal cell carcinoma // *Br. J. Urol.* — 1987. — Vol. 60. — P. 492-496.

58. Ohto T., Masuda M., Tsukagoshi Y. Renal cell carcinoma extending into the right atrium; report of a case // *Kyobu Geka.* — 2005. — Vol. 58. № 10. — P. 925-928.

59. Okada Y., Kumada K., Terachi T., et al. Long-term followup of patients with tumor thrombi from renal cell carcinoma and total replacement of the inferior vena cava using an expanded polytetrafluoroethylene tubular graft // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 155. №2. — P. 444-446; discussion 447.

60. Pagano E., DalBianco M., Artibani W., et al. Renal cell carcinoma with extension into the inferior vena cava: problems in diagnosis, staging and treatment // *Eur. Urol.* — 1992. — Vol. 22. — P. 200-203.

61. Riches E.W., Griffiths I.H., Thackray A.C. New growths of the kidney and ureter // *Br. J. Urol.* — 1951. — Vol. 23, № 4. — P. 297-356.

62. Ritchie A.W.S., Chisholm G.D. The nature history of renal cell carcinoma // *Semin. Oncol.* — 1983. — Vol. 10. — P. 390-400.

63. Sapirstein L.A., Reiningger E.J. Catheter induced error in hepatic venous sampling // *Circ. Res.* — 1956. — Vol. 4. — P. 493-498.

64. Sarkar R., Eilber F.R., Gelabert H.A., Quinones-Baldrich W.J. Prosthetic replacement of the inferior vena cava for malignancy // *J. Vasc. Surg.* — 1998. — Vol. 28, № 1. — P. 75-81; discussion 82-83.

65. Scinner D.G., Pfistor R.F., Colvin R. Extension of renal cell

carcinoma into the vena cava — the rationale for aggressive surgical management // *J. Urol.* — 1977. — Vol. 107. — P. 711-716.

66. Skinner D.G., Pritchett T.R., Leiskovsky G., et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provide meaningful long-term survival // *Ann. Surg.* — 1989. — Vol. 210. №3. — P. 387-392.

67. Sogani P.C., Herr H.W., Bains M.S., Whitmore W.F. Renal cell carcinoma extending into inferior vena cava // *J. Urol.* — 1983. — Vol. 130. — P. 660-663.

68. Staehler G., Liede B., Kreuzer E., et al. Nierenkarzinom mit cavazapfen: einteilung operationsstrategie und behandlungsergebnisse // *Urol. Aus. A.* — 1987. — Bd. 26, № 2. — S. 46-50.

69. Staehler G., Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. №6. — P. 1671-1675.

70. Suggs W.D., Smith 3d R.B., Dodson T.F., et al. Renal cell carcinoma with inferior vena caval involvement // *J. Vasc. Surg.* — 1991. — Vol. 14. № 3. — P. 413-418.

71. Swierzewski D.J., Swierzewski M.J., Libertino J.A. Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous caval and atrial extension // *Amer. J. Surg.* — 1994. — Vol. 168. — P. 205.

72. Trieger B.F.G., Humphrey L.S., Peterson C.V., et al. Transesophageal echocardiography in renal cell carcinoma: an accurate diagnostic technique for intracaval neoplastic extension // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 145. — P. 1138-1140.

73. Tsuji Y., Goto A., Hara I., et al. Renal cell carcinoma with extension of tumor thrombus into the vena cava: surgical strategy and prognosis // *J. Vasc. Surg.* — 2001. — Vol. 33. № 4. — P. 789-796.

74. Vicente Prados E.J., Tallada Bunuel M., Pastor J., et al. Renal adenocarcinoma with vena cava invasion: current status of its diagnosis and treatment using total segmentary cavectomy // *Arch. Esp. Urol.* — 1998. — Vol. 51. №1. — P. 35-41.

75. Yamashita C., Azami T., Okada M., et al. Usefulness of cardiopulmonary bypass in reconstruction of inferior vena cava occupied by renal cell carcinoma tumor thrombus // *Angiology.* — 1999. — Vol. 50. №1. — P. 47-53.

## REFERENCES

1. Alyaev Yu.G. Diagnostics and treatment of a tumour of a kidney // *Plenum Vserossiyskogo obschestva urologov.* — Kemerovo, 1995. — P. 4-32 (in Russian).

2. Zhukova M.N., Klyucharev B.V., Rozhdestvenskiy V.I. Surgical diseases of kidneys and ureters. — Moscow: Meditsina, 1965. — 211 p (in Russian).

3. Kuchinskiy G.A., Matveev B.P. About angiography methods of research in recognition of defeats bottom vena cava at a tumour of a kidney // *Urologia i nephrologia.* — 1973. — №1. — P. 23-25 (in Russian).

4. Lopatkin N.A., Popovkin N.N., Ischemnik A.M., et al. Tumors of kidneys and urethral ways. — Harkov, 1994. — P. 30-37 (in Russian).

5. Mavrichev A.S. Renal cancer. — Minsk: Vischeyschaya shkola, 1996. — 172 p (in Russian).

6. Matveev V.B. Surgical treatment complicated vein invasion and metastatic of a crawfish of a kidney: Dis... DSc. — Moscow, 2002. — 234 p (in Russian).

7. Pereverzev A.S. Operative treatment of a crawfish of a kidney with invasion tumors tromb in bottom vena cava // *Urologia i nephrologia.* — 1995. — №6. — P. 10-16 (in Russian).

8. Pereverzev A.S. Surgery of tumors of a kidney and top urethral ways. — Harkov, 1997. — 211 p (in Russian).

9. Pitel A.Ya., Pitel Yu.A. Rentgendiagnostic urologics of diseases. — Moscow: Medicina, 1966. — 480 p (in Russian).

10. Pitel Yu.A., Alyaev Yu.G. Vein tumor invasion at a cancer of a kidney // *Chirurgia.* — 1997. — № 3. — P. 29-35 (in Russian).

11. Rasulov R.I. Reconstructive of intervention on main vessels at damages and oncology diseases of bodies of a stomach: Dis... DSc. — Tomsk, 2006. — 388 p (in Russian).

12. Trapeznikov M.F. Kidney tumors. — Moscow: Medicina, 1972. — 183 p (in Russian).

13. Bassi P., Dal Moro F., Ciaccia M., et al. Transdiaphragmatic-intrapericardiac approach to supradiaphragmatic vena cava invasion secondary to renal cell carcinoma: a novel surgical approach // *Urology.* — 2005. — Vol. 66, № 5. — P. 1101-1105.

14. Beck D.A. Renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Radiological evaluation and surgical management // *J. Urol.* — 1977. — Vol. 118. — P. 533-537.

15. Belgrano E., Liguori G., Trombetta C., et al. Modified pump-

driven venous bypass in surgery for renal cell carcinoma (RCC) involving the inferior vena cava (IVC) // *World J. Urol.* — 2002. — Vol. 20. №1. — P. 56-58.

16. Belis J.A., Levinson M.E., Pae Jr. W.E. Complete radical nephrectomy and vena caval thrombectomy during circulatory arrest // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. — P. 434-436.

17. Bihrlle R., Libertino J.A. Renal cell cancer with extension into the vena cava // *Tumors of the kidney.* — Baltimore: Williams&Wilkins, 1986. — P. 111-123.

18. Bissada N.K., Yakout H.H., Babanouri A., et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava // *Urology.* — 2003. — Vol. 61. №1. — P. 89-92.

19. Bonneau H., Chauvin H.F., Rampal M. Fatal pulmonary embolism by neoplastic plug during nephrectomy for Wilm's tumor in an adult // *J. Urol. Medicale Chir.* — 1956. — № 4-5. — P. 296-300.

20. Browning A.J., Eardley I., Joyce A.D., et al. Percutaneous veno-venous bypass in surgery for renal cell carcinoma with associated vena caval tumour thrombus // *BJU Int.* — 1999. — Vol. 83. — P. 850-852.

21. Cherrie R.J., Goldman D.G., Lindner A., de Kernion J.B. Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1982. — Vol. 128. — P. 910.

22. Chute R., Soutter L. Thoraco-abdominal nephrectomy for large kidney tumors // *J. Urol.* — 1949. — Vol. 61. № 4. — P. 688-696.

23. Ciancio G., Soloway M. The use of natural veno-venous bypass during surgical treatment of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus // *Am. Surg.* — 2002. — Vol. 68, № 5. — P. 488-490.

24. Ciancio G., Soloway M.S. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extending above diaphragm: avoiding cardiopulmonary bypass // *Urology.* — 2005. — Vol. 66. № 2. — P. 266-270.

25. Ciancio G., Soloway M. Resection of the abdominal inferior vena cava for complicated renal cell carcinoma with tumour thrombus // *BJU Int.* — 2005. — Vol. 96. № 6. — P. 815-818.

26. Clayman R.V., Gonzales R., Fraley E.E. Renal cell cancer invading the inferior vena cava: clinical review and anatomical approach // *J. Urol.* — 1980. — Vol. 123. — P. 157-163.

27. Cummins K.B. Surgical management of renal cell carcinoma

with extension into the vena cava // *Genitourinary cancer surgery*. — Philadelphia, 1983. — P. 70-85.

28. De Forges A., Rey A., Klink M., et al. Prognostic factors in adult metastasis renal carcinoma. A multivariate analysis // *Semin. Surg. Oncol.* — 1988. — Vol. 4. — P. 149-154.

29. de Kernion J.B., Ramming K.P., Smith R.B. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis // *J. Urol.* — 1978. — Vol. 120. — P. 148.

30. Dorr R.P., Cerny J.C., Hoscins P.A. Inferior venacavograms and renal venograms in the management of renal tumors // *J. Urol.* — 1973. — Vol. 110. — P. 280.

31. Fujioka T., Sugimura J., Hasegawa M., et al. Combined total replacement of the suprarenal inferior vena cava with a polytetrafluoroethylene tube graft and hepatic vein reconstruction for renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. № 6. — P. 1861-1862.

32. Fukui K., Narita J., Takahashi S., et al. A case report of a massive pulmonary tumor embolism occurring during surgery for renal cell carcinoma // *Kyoby Geka.* — 1992. — Vol. 45. — P. 529-532.

33. Garcia O.D., Fernandez E., de Vicente E., et al. Surgical stratification of renal carcinoma with extension into inferior vena cava // *Actas Urol. Esp.* — 2005. — Vol. 29. № 5. — P. 448-456.

34. Glazer A.A., Novick A.C. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 155. — P. 448-450.

35. Goldfarb D.A., Novick A.C., Lorig R., et al. Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: a comparative study with venocavography and computerized tomography scanning // *J. Urol.* — 1990. — Vol. 144. — P. 1100-1104.

36. Hoehn W., Hermanek P. Invasion of veins in renal cell carcinoma — frequency, correlation and prognosis // *Eur. Urol.* — 1983. — Vol. 9. №5. — P. 276-280.

37. Horan J.J., Robertson C.N., Choyke P.L., et al. The detection of renal carcinoma extension into the renal vein and inferior vena cava: a prospective comparison of venocavography and magnetic resonance imaging // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 142. — P. 943-948.

38. Horvath G., Toth C., Szentgyorgyi L., et al. Surgical treatment of malignant renal tumors invading the inferior vena cava and right atrium // *Magy Seb.* — 2003. — Vol. 56. № 6. — P. 239-241.

39. Jibiki M., Iwai T., Inoue Y., et al. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — Vol. 39. № 4. — P. 829-835.

40. Judd E.S., Scholl A.J. Surgery of renal tuberculosis // *Ann. Surg.* — 1924. — Vol. 79. № 3. — P. 395-409.

41. Katz N.M., Spence I.J., Wallace R.B. Reconstruction of the inferior vena cava with a polytetrafluoroethylene tube graft after resection for hypernephroma of the right kidney // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1984. — Vol. 87. — P. 791.

42. Kaufman J.J., Burke D.E., Goodwin W.E. Abdominal venography in urological diagnosis // *J. Urol.* — 1956. — Vol. 75. № 1. — P. 160-168.

43. Klosterhalfen H. Thoraco-abdominal nephrectomy in large kidney tumors. (On the question of primary vein ligation) // *Urologe.* — 1968. — Vol. 7, № 3. — P. 146-148.

44. Lam G.W., Thind P.O., Sorensen B.L., Efsen F. Surgical strategy in treatment of renal tumor complicated by tumor thrombosis in inferior vena cava // *Ugeskr. Laeger.* — 2001. — Vol. 29, № 5. — P. 608-611.

45. Leiter E. Inferior-vena-caval thrombosis in malignant renal lesions // *JAMA.* — 1966. — Vol. 198. — P. 145-148.

46. Marshal F.F., Reitz B.A. Technique for removal of renal cell carcinoma with suprahepatic vena cava thrombous // *Urol. Clin. North. Am.* — 1986. — Vol. 13. — P. 551-557.

47. Marshal F.F., Deitrick D.D., Baumgartner W.A., Reitz B.A. Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplastic extension above the hepatic veins // *J. Urol.* — 1988. — Vol. 139. — P. 1166-1172.

48. Marshall V.F., Middleton R.G., Holswade G.R., et al. Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava // *J. Urol.* — 1970. — Vol. 103. — P. 414-420.

49. McCoy R.M., Klatte E.C., Rhamy R.K. Use of inferior venacavography in the evaluation of renal neoplasms // *J. Urol.* — 1969. — Vol. 102. — P. 556.

50. McCullough D.L., Gittes R.F. Vena cava resection for renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1974. — Vol. 112. — P. 162-167.

51. McCullough D.L., Talner L.B. Inferior vena cava extension of renal carcinoma: a lost case? Roentgenographic and pathology findings in surgical patients // *AJR.* — 1974. — Vol. 121. — P. 819-826.

52. Missal M.E., Robinson J.A., Tatum R.W. Inferior vena cava obstruction. Clinical manifestation, diagnostic methods and related problems // *Ann. Intern. Med.* — 1965. — Vol. 62. — P. 133-161.

53. Nagasaka S., Taniguchi S., Kobayashi S., et al. Successful treatment of intraoperative pulmonary tumor embolism from renal cell carcinoma // *Heart Vessels.* — 1997. — Vol. 12. — P. 199-202.

54. Neves R.J., Zincke H. Surgical treatment of renal cancer vena cava extension // *Brit. J. Urol.* — 1987. — Vol. 59. — P. 390-395.

55. Ney C. Thrombosis of the inferior vena cava associated with malignant renal tumors // *J. Urol.* — 1946. — Vol. 55. — P. 583-590.

56. Novick A.C., Kaye M.C., Cosgrove D.M., et al. Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena cava thrombi // *Ann. Surg.* — 1990. — Vol. 212. — P. 472.

57. O'Donohoe M.K., Flanagan F., Fitzpatrick J.M., Smoth J.M. Surgical approach to inferior vena caval extension of renal cell carcinoma // *Br. J. Urol.* — 1987. — Vol. 60. — P. 492-496.

58. Ohto T., Masuda M., Tsukagoshi Y. Renal cell carcinoma extending into the right atrium; report of a case // *Kyoby Geka.* — 2005. — Vol. 58. № 10. — P. 925-928.

59. Okada Y., Kumada K., Terachi T., et al. Long-term followup of patients with tumor thrombi from renal cell carcinoma and total replacement of the inferior vena cava using an expanded polytetrafluoroethylene tubular graft // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 155. №2. — P. 444-446; discussion 447.

60. Pagano F., DalBianco M., Artibani W., et al. Renal cell carcinoma with extension into the inferior vena cava: problems in diagnosis, staging and treatment // *Eur. Urol.* — 1992. — Vol. 22. — P. 200-203.

61. Riches E.W., Griffiths I.H., Thackray A.C. New growths of the kidney and ureter // *Br. J. Urol.* — 1951. — Vol. 23, № 4. — P. 297-356.

62. Ritchie A.W.S., Chisholm G.D. The nature history of renal cell carcinoma // *Semin. Oncol.* — 1983. — Vol. 10. — P. 390-400.

63. Sapirstein L.A., Reiminger E.J. Catheter induced error in hepatic venous sampling // *Circ. Res.* — 1956. — Vol. 4. — P. 493-498.

64. Sarkar R., Eilber F.R., Gelabert H.A., Quinones-Baldrich W.J. Prosthetic replacement of the inferior vena cava for malignancy // *J. Vasc. Surg.* — 1998. — Vol. 28, № 1. — P. 75-81; discussion 82-83.

65. Scinner D.G., Pfister R.F., Colvin R. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava — the rational for aggressive surgical management // *J. Urol.* — 1977. — Vol. 107. — P. 711-716.

66. Skinner D.G., Pritchett T.R., Leiskovsky G., et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provide meaningful long-term survival // *Ann. Surg.* — 1989. — Vol. 210. №3. — P. 387-392.

67. Sogani P.C., Herr H.W., Bains M.S., Whitmore W.F. Renal cell carcinoma extending into inferior vena cava // *J. Urol.* — 1983. — Vol. 130. — P. 660-663.

68. Staechler G., Liede B., Kreuzer E., et al. Nierenkarzinom mit cavazapfen: einteilung operationsstrategie und behandlungsergebnisse // *Urol. Aus. A.* — 1987. — Bd. 26, № 2. — S. 46-50.

69. Staehler G., Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. №6. — P. 1671-1675.

70. Suggs W.D., Smith 3d R.B., Dodson T.F., et al. Renal cell carcinoma with inferior vena caval involvement // *J. Vasc. Surg.* — 1991. — Vol. 14. № 3. — P. 413-418.

71. Swierzewski D.J., Swierzewski M.J., Libertino J.A. Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous caval and atrial extension // *Amer. J. Surg.* — 1994. — Vol. 168. — P. 205.

72. Trieger B.F.G., Humphrey L.S., Peterson C.V., et al. Transesophageal echocardiography in renal cell carcinoma: an accurate diagnostic technique for intracaval neoplastic extension // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 145. — P. 1138-1140.

73. Tsuji Y., Goto A., Hara I., et al. Renal cell carcinoma with extension of tumor thrombus into the vena cava: surgical strategy and prognosis // *J. Vasc. Surg.* — 2001. — Vol. 33. № 4. — P. 789-796.

74. Vicente Prados E.J., Tallada Bunuel M., Pastor J., et al. Renal adenocarcinoma with vena cava invasion: current status of its diagnosis and treatment using total segmentary cavectomy // *Arch. Esp. Urol.* — 1998. — Vol. 51. №1. — P. 35-41.

75. Yamashita C., Azami T., Okada M., et al. Usefulness of cardiopulmonary bypass in reconstruction of inferior vena cava occupied by renal cell carcinoma tumor thrombus // *Angiology.* — 1999. — Vol. 50. №1. — P. 47-53.

**Информация об авторах:** Расулов Родион Исмагилович — д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии ИГМАПО, заместитель главного врача ИООД, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32, e-mail: gava2010@yandex.ru; Бакланова Ольга Валерьевна — к.м.н., заведующая урологическим отделением ИООД, ассистент кафедры онкологии

гии; Сонголов Геннадий Игнатьевич — к.м.н, доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии; Минакин Николай Игоревич — к.м.н., заместитель главного врача.

**Information About of the Autors:** Rasulov Rodion Ismagilovich — MD, PhD, professor of Faculty of oncology of Irkutsk state medical academy of continuing education, Head of surgical department of Irkutsk Regional Oncological Hospital, St. Frunze, 32, Irkutsk, Russia, 664035, e-mail: gava2010@yandex.ru; Baklanova Olga Valerevna — MD, Chief of department of urology of Irkutsk Regional Oncological Hospital, assistant of Faculty of oncology of Irkutsk State Medical University; Songolov Gennadi Ignatovich — MD, Chief of faculty of topographical anatomy and operative surgery of Irkutsk State Medical University; Minakin Nikolay Igorevich — MD, assistant of Main Chief of Irkutsk Regional Oncological Hospital.

© ШУГАЕВА С.Н. — 2014

УДК 616-002.5-085.371:616.98:578.828HIV-053.2

## ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ПЕРИНАТАЛЬНО ВИЧ-ЭКСПОНИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Светлана Николаевна Шугаева

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра туберкулеза, зав. — д.м.н., доц. Е.Ю. Зоркальцева)

**Резюме.** В обзоре представлены литературные данные о современном состоянии проблемы вакцинопрофилактики туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ. Рассмотрены различные варианты стратегии и тактики иммунопрофилактики. Обобщен опыт ранней щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами в отдельных регионах Российской Федерации.

**Ключевые слова:** туберкулез, БЦЖ, щадящая вакцинация, ВИЧ-инфекция, перинатальное ВИЧ-экспонирование, дети.

## TB VACCINATION OF CHILDREN WHO HAD BEEN EXPOSED TO HIV PERINATALLY

S.N. Shugaeva

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** Data on the present-day TB vaccination of children who had been exposed to HIV perinatally has been presented in this review. A variety of different strategies and tactics used in immunizations has been discussed. Results of an early TB immunization of children using the BCG-M vaccine, a preparation with a reduced antigenic load in various regions of Russian Federation has been summarized.

**Key words:** tuberculosis, BCG, sparing vaccination, HIV infection, perinatal HIV-exposure, children.

На протяжении многих лет неотъемлемой составляющей системы профилактики туберкулеза у детей в нашей стране и во многих странах мира с высокой распространенностью туберкулеза является массовая иммунизация в первые дни жизни ребенка [1,39,40]. Вакцинопрофилактика туберкулеза основана на применении одной из старейших вакцин современности — вакцины БЦЖ, позволяющей предотвратить большинство случаев заболевания туберкулезом и развитие потенциально фатальных форм, наиболее часто регистрируемых у детей раннего возраста [1,12,29,37,39,42].

В период стабильного эпидемиологического благополучия в некоторых экономически развитых странах отказались от вакцинации новорожденных, что неизбежно привело к повышению заболеваемости детей раннего возраста в 2-4 раза и появлению случаев туберкулезного менингита, считающегося «стражем» эпидемии туберкулеза [10,24,37]. На основании этих фактов была изменена стратегия вакцинации БЦЖ в странах с низкой распространенностью туберкулеза: массовая иммунизация заменена избирательной в группах высокого риска, подтвердив общепринятое мнение о приоритетной роли вакцинации в предупреждении туберкулеза у максимально уязвимых детей [12,29,39].

Вакцина БЦЖ до настоящего времени остается единственной применяемой вакциной и выпускается 18 производителями по всему миру [19,42]. Вакцины разных производителей имеют некоторые различия по иммуногенности, реактогенности и остаточной вирулентности. Российский штамм БЦЖ наиболее близок к первичному прародительскому штамму Кальметта и Герена, с чем связан наибольший протективный эффект [31]. Высокий иммуногенный эффект Российского штамма БЦЖ обусловлен и достаточной прививочной дозой, внутривенным способом введения вакцины [1,12].

Вакцина БЦЖ-М — препарат с уменьшенным вдвое весовым содержанием микобактерий БЦЖ в прививочной дозе; ее применение показано для щадящей иммунизации детей, а также для вакцинации новорожденных в субъектах Российской Федерации с низкими показателями заболеваемости туберкулезом [13]. Результаты применения вакцин БЦЖ и БЦЖ-М показали их одинаковую эффективность, оцененную по развитию постпрививочного кожного знака и конверсии кожного туберкулинового теста [13].

Дети, перинатально экспонированные ВИЧ (ПЭ-ВИЧ) и больные ВИЧ-инфекцией имеют высокие эпидемические, социальные и медико-биологические риски туберкулеза, нуждаясь в интенсивных комплексных превентивных мероприятиях [3,8,9,15-17,20]. Перинатальная ВИЧ-инфекция приводит к более ранней манифестации туберкулеза и развитию распространенных, потенциально фатальных форм с прогрессирующим течением на фоне иммуносупрессии. Широкая распространенность туберкулеза в Российской Федерации способствует формированию обширного резервуара микобактерий туберкулеза и, соответственно, неблагоприятно сказывается на эпидемическом окружении ПЭ-ВИЧ детей [14-18, 20, 21].

Отсутствие вакцинации БЦЖ у детей младшего возраста, проживающих в условиях контакта с больным туберкулезом, значительно увеличивает контагиозность инфекции [1,2,12,29]. Вероятность заболевания среди не привитых вакциной БЦЖ детей раннего возраста из контакта с больным туберкулезом составляет 86% [11], с неустановленным бактериовыделением у источника инфекции — 50% [7].

Несмотря на накопленный опыт применения живых вакцин у больных ВИЧ-инфекцией детей [16-18], единой стратегии иммунизации БЦЖ в этой когорте детей до сих пор не существует.

Политика ВОЗ в отношении вакцинации БЦЖ ПЭ-ВИЧ детей кардинально менялась, влияя и на национальные программы во многих странах: до 2007 года существовали рекомендации в странах с высокой распространенностью туберкулеза вводить вакцину БЦЖ всем детям при отсутствии клинических признаков ВИЧ-инфекции и как можно в ранние сроки [38]; после 2007 года — не прививать детей и при отсутствии симптомов ВИЧ-инфекции до момента исключения факта трансмиссии ВИЧ [39]. Последнее решение было продиктовано участвовавшими сообщениями из южно-африканских стран о высоких рисках генерализованной БЦЖ-инфекции и синдрома иммунной реконструкции у больных ВИЧ-инфекцией детей. Подобные сообщения с этой же территории появляются в медицинской периодике и до настоящего времени [26,32, 40].

Тем не менее, при детальном анализе сообщений с африканского континента о негативном опыте применения БЦЖ (развитии лимфаденитов и оститов, диссеминированной БЦЖ-инфекции и синдрома иммунной реконструкции) — в подавляющем большинстве случаев нами не найдено весомых доказательств единственной причастности вакцинного штамма БЦЖ к реализации патологического процесса у детей. Наиболее часто в сообщениях делается вывод об осложненном течении вакцинного процесса у привитого БЦЖ ребенка только на основании неустановленного контакта с больным туберкулезом, причем, в преамбуле этих же статей авторы сетуют на существенные недостатки выявления туберкулеза в общей популяции жителей региона и у больных ВИЧ-инфекцией в частотности. [26,27,29,34]. По результатам других сообщений возникают сомнения в качестве используемой вакцины [28,33,35, 43], адекватности отбора детей на вакцинацию [27,28,30,33], временной связи клинической манифестации процесса с введением вакцины [22,30,33].

Подобные результаты опубликованы и I. Toida (1993г.) в аналитическом обзоре статей, посвященных эффективности и безопасности иммунизации БЦЖ ПЭ-ВИЧ детей. По мнению автора, ни одно из южно-африканских сообщений о диссеминированной БЦЖ инфекции не содержало удовлетворяющих доказательств причастности вакцинного штамма БЦЖ в реализации туберкулезных процессов. Не выявлено достоверных различий локальных осложнений БЦЖ у детей с ВИЧ-инфекцией и без таковой. В заключении автор на основании данных литературы и собственного опыта сделал вывод об обоснованности ранней вакцинации БЦЖ детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией матерей, при условии применения вакцины хорошего качества и тщательного отбора детей для иммунизации [36].

Эксперты ВОЗ указывают на высокую частоту встречаемости диссеминированной БЦЖ инфекции в странах Африки (приближающуюся к 1% среди вакцинированных) и отсутствие столь грозных осложнений при многолетней практике вакцинации в других странах, таких как Бразилия, Тайланд и др. [40]. В Австралии были опубликованы данные мета-анализа случаев диссеминированной БЦЖ-инфекции с 1950 по 2008г., описанные в мировой англоязычной литературе. За весь период верифицировано 47 случаев диссеминированной БЦЖ-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией детей, причем 41 случай описан в Западной Капской провинции Южной Африки [23].

В России федеральная политика противотуберкулезной вакцинации ПЭ-ВИЧ детей менялась под влиянием инициативного опыта иммунизации этой когорты детей в регионах с высокой распространенностью туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

До 2007 года приказом МЗ РФ разрешалась вакцинация БЦЖ ПЭ-ВИЧ детей только после исключения диагноза ВИЧ-инфекции у детей и достижения ими 18 мес. возраста (то есть после снятия с диспансерного учета в центрах СПИД). Запретительная тактика способствовала накоплению не иммунизированных детей в группах

высокого риска туберкулеза и, соответственно, утяжелению клинической структуры туберкулеза, более частой регистрации фатальных исходов у детей раннего возраста [9,10,17,21]. В связи с этим, в отдельных административных субъектах РФ были приняты региональные нормативные акты, регламентирующие проведение иммунопрофилактики туберкулеза у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами.

Так, в Свердловской области с 2004 г. проводится иммунизация детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей и детей, рожденных от женщин с сомнительным результатом иммуноблота на ВИЧ против туберкулеза вакциной БЦЖ-М в роддоме после: консультации с фтизиатром, инфекционистом и иммунологом; принятия комиссионного решения; полного обследования окружения беременной женщины и новорожденного на туберкулез; разобщения на время выработки иммунитета с источником туберкулезной инфекции из очага не менее 2-х месяцев [15].

В Иркутской области также с 2004 года действует регламентированная местным приказом программа по ранней щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией матерей на основе традиционных сроков и показаний к вакцинации. Вакцинированный ребенок выписывается из родильного дома при условии документально подтвержденного эпидемического благополучия по месту проживания либо строгого разобщения контакта с больным туберкулезом. Такой подход максимально безопасен, исключает вакцинацию детей с признаками первичного иммунодефицита, не требует коллегиального решения (с привлечением трех независимых специалистов) в каждом конкретном случае и максимально действенен в условиях широкого распространения коморбидной патологии и возможностей регионального здравоохранения [16,17, 20,21].

В 2007 году, на фоне изменившейся эпидемической обстановки и широкого внедрения в практику профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ, были приняты поправки в Российский национальный календарь прививок, разрешающие вакцинацию БЦЖ-М ПЭ-ВИЧ детей по индивидуальному графику в зависимости от состояния ребенка и данных его иммунного статуса. Позднее (2011 г.) были внесены дополнительные ограничительные поправки, разрешающие вакцинацию только тех детей, кто получил полную профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку.

Такой подход был продиктован мнением исследователей, что при проведении профилактических мероприятий по предупреждению передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в полном объеме, отвод от вакцинации БЦЖ можно считать необоснованным, так как риск заболевания ребенка туберкулезом в стране с высокой его распространенностью выше, чем риск развития поствакцинальных осложнений [3, 8,9,14]. Вместе с этим, по различным данным, полную профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку в России получают лишь 50 — 80% детей [5,16-18], и, следовательно, с учетом масштабов экспонирования ВИЧ, значительное число детей с максимальным риском туберкулеза автоматически исключается из вакцинального списка.

До настоящего времени вопросы стратегии и тактики, эффективности и безопасности иммунопрофилактики туберкулеза у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами, не нашли полного отражения в отечественной литературе.

Наблюдения Н.И. Клевно, В.А. Аксеновой (2008) свидетельствуют о безопасности вакцинации БЦЖ на первом году жизни, в том числе и в первые дни после рождения у больных ВИЧ-инфекцией детей без клинических симптомов СПИДА [9].

В исследовании Н.Ф. Снеговой сделан вывод о целесообразности вакцинации против туберкулеза ПЭ-ВИЧ детей в раннем неонатальном периоде жизни в связи с высокими уровнями заболеваемости туберкулезом

(1,9%) и распространенностью латентной туберкулезной инфекции в первые три года жизни детей (7,6%) [18].

В работах О.Б. Нечаевой и соавт. оценен опыт вакцинации БЦЖ детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями в Свердловской области. Проведен углубленный эпидемиологический анализ, основанный на ретро- и проспективном наблюдении 210 больных ВИЧ-инфекцией детей, 103 из которых были привиты против туберкулеза. Туберкулез развился у 4,9% привитых БЦЖ и у 9,3% не привитых детей. Несмотря на то, что привитые БЦЖ дети статистически реже получали антиретровирусную терапию в период родов, клиническая манифестация ВИЧ-инфекции происходила у этих детей в более поздние сроки (у 51,5% детей после двух лет жизни, против 19,6% не привитых детей). Авторами был сделан вывод о том, что вакцина БЦЖ повышает защитные силы организма, стимулируя клеточное звено иммунитета, и тормозит развитие перинатальной ВИЧ-инфекции [14,15]. Не исключено, что более поздняя клиническая манифестация ВИЧ-инфекции у привитых детей связана с отбором на вакцинацию детей

без признаков иммунодефицита и, соответственно, с трансмиссией ВИЧ в позднем антенатальном или интранатальном периоде, сопровождающейся отсроченной манифестацией с меньшими темпами прогрессии ВИЧ-инфекции по сравнению с детьми, инфицированными ВИЧ в ранний антенатальный период [16,17]. На этой же территории при когортном анализе БЦЖ-оститов с 2001 по 2009 гг. не выявлено случаев регистрации данного осложнения у детей, ПЭ-ВИЧ и больных ВИЧ-инфекцией [6].

В отечественной литературе до настоящего времени не опубликовано ни одного сообщения о негативном опыте ранней щадящей противотуберкулезной иммунизации как детей с ВИЧ-инфекцией, так и детей с не реализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ.

Полярность исследовательских мнений, накопление в разных странах положительного и негативного опыта противотуберкулезной вакцинации ПЭ-ВИЧ детей свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований и отражению их результатов в нормативных документах на территории Российской Федерации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Левицкая Д.Т., Фомина Е.В. Вакцинопрофилактика туберкулеза: значение и проблемы // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2009. — №1. — С.10-16.
2. Барышникова Л.А. Туберкулез у детей различного возраста: вакцинация, химиопрофилактика, особенности выявления, клинического течения // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2009. — №6. — С.16-19.
3. Батыров Ф.А., Киселевич О.К., Шамуратова Л.Ф. и др. Проблемы туберкулеза у детей, рожденных от матерей, больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — №1. — С.54-58.
4. Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клиническая и эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2008. — №11. — С.24-30.
5. Гукалова Л.В., Харходоева В.В., Амбросимова Ю.А. Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным контактом // Здоровье детей Сибири. — 2012. — №2. — С.69-71.
6. Камаева Н.Г., Камаев Е.Ю., Чугаев Ю.П. и др. Верификация БЦЖ-оститов у детей в различные фазы активности туберкулезного процесса // Эффективность методов раннего выявления туберкулеза. Проблемы и пути решения: сборник статей. Владивосток, 2013. — С. 31-36.
7. Касимцева О.В., Овсянкина Е.С. Факторы риска заболевания туберкулезом органов дыхания у детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции // Мат-лы 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2005. — С.171.
8. Клевно Н.И., Аксенова В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — Т. 88. — №4. — С. 192.
9. Клевно Н.И., Аксенова В.А. Проблемы сочетания ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей (эпидемиология, вакцинопрофилактика, диагностика и превентивное лечение) // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2008. — №11. — С.30-34.
10. Корецкая Н.М. Современные взгляды на вакцинацию БЦЖ // Сиб. мед. обозрение. — 2011. — №1. — С. 3-8.
11. Мейснер А.Ф., Ростовцев С.А., Стахеева Л.Б. Маркетинг как эффективный инструмент преодоления системных проблем в организации противотуберкулезной помощи детскому населению // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2009. — №6. — С. 7-13.
12. Митинская Л.А. 80 лет применения вакцины БЦЖ // Пробл. туберкулеза. — 2001. — №1. — С.51-53.
13. Митинская Л.А. Иммунопатологические механизмы действия вакцин БЦЖ и БЦЖ-М // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2003. — №3. — С.22-23.
14. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Подымова А.С. и др. Прививки против туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, в Свердловской области // Социальные аспекты здоровья населения. — 2008. — №2. — URL <http://vestnik.mednet.ru/> (дата обращения 14.05.2013).
15. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Подымова А.С. и др. Эффективность прививок БЦЖ у детей, рожденных от ВИЧ-

инфицированных матерей // Социальные аспекты здоровья населения. — 2011. — №17. — URL <http://vestnik.mednet.ru/> (дата обращения 10.12.2013).

16. Петрова А.Г., Киклевич В.Т., Смирнова С.В. ВИЧ-инфекция в детском возрасте. — Иркутск: Папирус, 2007. — 460 с.

17. Петрова А.Г. Перинатальная ВИЧ-инфекция. — Иркутск: РИО НЦРВХ СО РАМН, 2010. — 248 с.

18. Снегова Н.Ф. Вакцинопрофилактика контролируемых инфекционных заболеваний у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 40 с.

19. Ткачук А.П., Карягина А.С., Лагунов Д.Ю., Гинцбург А.Л. Перспективы создания новых вакцин для профилактики туберкулеза // Мед. альянс. — 2013. — №3. — С. 25-37.

20. Шугаева С.Н., Петрова А.Г., Пацкова Л.П. и др. Предупреждение и раннее выявление туберкулеза у детей с потенциальным риском и реализованной ВИЧ-инфекцией в детской лечебной сети // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — № 8. — С. 82-84.

21. Шугаева С.Н., Петрова А.Г., Пацкова Л.П. и др. Анализ безопасности ранней вакцинации БЦЖ-М детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями // Здоровье детей Сибири. — 2011. — №1. — С. 101-104.

22. Armbruster C., Junker W., Vetter N. Disseminated bacille Calmette-Guérin infection in an AIDS patient 30 years after BCG vaccination // J Infect Dis. — 1990. — №162. — P. 1216.

23. Azzopardi P., Bennett C.M., Graham S.M., et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review // Int J Tuberc Lung Dis. — 2009. — № 13(11). — P. 1331-1344.

24. Cojocariu V., Arbore A.S., Bodi S. TB meningitis in children 0-14 years: «Sentinel» for TB epidemic // Europ. Resp. J. — 2006. — Vol. 28. Suppl. 50. — P. 1035.

25. Cranmer L.M., Kanyugo M., Jonnalagadda S.R., et al. High Prevalence of Tuberculosis Infection in HIV-1 Exposed Kenyan infants // Pediatric Inf. Dis. J. — 2014. — Vol. 33 — Is. 4. — P. 401-406.

26. Hesselting A.C., Caldwell J., Cotton M.F., et al. BCG vaccination in South African HIV-exposed infants — risks and benefits // South Afr Med J. — 2009. — Vol. 99(2). — P. 88-91.

27. Hesselting A.C., Rabie H., Marais B.J., et al. Bacille Calmette-Guérin Vaccine-Induced Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children // Clin Infect Dis. — 2006. — Vol. 42 (4). — P. 548-558.

28. Kaufmann S., Mittrucker H. Vaccination against tuberculosis // Seminars in respiratory and critical med. — 2004. — Vol. 24 (3). — P. 345-352.

29. Katzir Z., Okon E., Ludmirski A., et al. Generalized lymphadenitis following BCG vaccination in an immunocompetent 12-year-old boy // Eur J Pediatr. — 1984. — Suppl. 14. — P. 165-167.

30. Keller P.M., Böttger E.C., Sander P. Tuberculosis vaccine strain *Mycobacterium bovis* BCG Russia is a natural *recA* mutant // BMC Microbiol. — 2008. — Vol.8. — №120. — URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2483709/> (дата обращения 15.06.2010).

31. Koppel A., Leonardo-Guerrero J., Rives S., et al. Immune



reconstitution inflammatory syndrome due to *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin in infants receiving highly active antiretroviral therapy: a call for universal perinatal rapid HIV testing prior to administration of BCG immunization of neonates // *J Trop. Pediatr.* — 2010. — Vol. 56(4). — P. 280-283.

32. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials // *Clin Infect Dis.* — 2014. — № 58 (4). — P. 470.

33. Tabatabaie P., Abedini M., Fayazzadeh E., et al. Presumed systemic bacille calmette-guérin Disease after BCG vaccination: report of a Clinical case // *Acta Medica Iranica.* — 2006. — Vol. 44. — № 4. — P. 289.

34. Talbot E.A., Perkins M.D., Silva S.F.M. Disseminated Bacille Calmette-Guérin Disease After Vaccination: Case Report and Review // *Clin Inf Dis.* — 1997. — №24. — P. 1139-1146.

35. Toida I. HIV-infection, AIDS and BCG vaccination // *Kekkaku.* — 1993. — Vol. 68(6). — P. 435-444.

36. Trunz B.B., Fine P., Dye C. Effect of BCG vaccination

on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness // *Lancet.* — 2006. — №367. — P. 1173-1180.

37. Weekly epidemiological record. Geneva: World Health Organisation. — 2004. — №4. — P. 27-40.

38. Weekly epidemiological record. Geneva: World Health Organisation. — 2007. — №82. — P. 181-196.

39. Weekly epidemiological record. Geneva: World Health Organisation. — 2010. — №5. — P. 29-36.

40. World Health Organisation. Global tuberculosis report 2013. — Geneva: World Health Organisation, 2013. — URL [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/) (дата обращения 10.02.2014).

41. World Health Organisation. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2014. — URL <http://www.who.int/immunization/diseases/tuberculosis/en/> (дата обращения 20.04.2014).

42. Young D.B., Stewart G.R. Tuberculosis vaccines // *Brit. Med. Bull.* — 2002. — Vol. 62. — P. 73-86.

## REFERENCES

1. Aksenova V.A., Levi D.T., Fonina E.V. Vaccine Prevention of Tuberculosis: meaning and problems // *Tuberculosis and Lung Diseases.* — 2009. — №1. — С.10-16 (in Russian).

2. Baryshnikova L.A. Tuberculosis at children of different ages: vaccination, chemoprophylaxis, particularly the identification, clinical course // *Tuberculosis and Lung Diseases.* — 2009. — №6. — P.16-19 (in Russian).

3. Batyrov F.A., Kiselevich O.K., Shamuratova L.F., et al. Problem of tuberculosis of children born to mothers with HIV infection // *Tuberculosis and Lung Diseases.* — 2010. — №1. — P.54-58 (in Russian).

4. Vasil'eva E.B., Mosina A.V. Clinical and epidemiological characteristics of tuberculosis at infants // *Tuberculosis and Lung Diseases.* — 2008. — №11. — P. 24-30 (in Russian).

5. Gukalova L.V., Kharkhodoeva V.V., Ambrosimova Y.A. Early diagnosis of HIV infection at children with perinatal contact // *Zdorov'e Detej Sibiri.* — 2012. — №2. — P. 69-71 (in Russian).

6. Kamaeva N.G., Kamaev E.YU., CHugaev Y.P., et al. Verification BCG ostitis at children in different phases of activity of tuberculosis process // The effectiveness of methods for early detection of tuberculosis. Problems and solutions: a collection of articles. Vladivostok, 2013. — P. 31-36 (in Russian).

7. Kasimtseva O.V., Ovsyankina E.S. Risk factors of pulmonary tuberculosis of children and adolescents in contact with TB patients // *Proceedings of the 15-th National Congress on Respiratory Diseases.* — Moscow, 2005. — P.171 (in Russian).

8. Klevno N.I., Aksenova V.A. HIV-infection and tuberculosis at children // *Tuberculosis and Lung Diseases.* — 2011. — Vol. 88. — № 4. — P. 192 (in Russian).

9. Klevno N.I., Aksenova V.A. Problems of the concomitance of HIV and tuberculosis infection in children (epidemiology, vaccinal prophylaxis, diagnosis, and preventive treatment) // *Tuberculosis and Lung Diseases.* — 2008. — №11. — P.30-34 (in Russian).

10. Koretskaya N.M. Modern views on the BCG-vaccination // *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie.* — 2011. — N 1. — P. 3-8 (in Russian).

11. Mejsner A.F., Rostovtsev S.A., Stakheeva L.B. Marketing as an effective tool to overcome the systemic problems in the organization of TB care child population // *Tuberculosis and Lung Diseases.* — 2009. — №6. — P. 7-13 (in Russian).

12. Mitinskaya L.A. 80 years of practice vaccine BCG // *Tuberculosis and Lung Diseases.* — 2001. — №1. — P. 51-53 (in Russian).

13. Mitinskaya L.A. Immunopathological mechanisms of BCG and BCG-M // *Tuberculosis and Lung Diseases.* — 2003. — №3. — P. 22-23 (in Russian).

14. Nechaeva O.B., Skachkova E.I., Podymova A.S., et al. Vaccination against tuberculosis at HIV-infected infants born to HIV-infected mothers in the Sverdlovsk region // *Sotsial'nye Aspekty Zdorov'ya Naseleniya.* — 2008. — №2. — URL <http://vestnik.mednet.ru/> (visited 14.05.2013) (in Russian).

15. Nechaeva O.B., Skachkova E.I., Podymova A.S., et al. Effectiveness of BCG at children born to HIV-infected mothers // *Sotsial'nye Aspekty Zdorov'ya Naseleniya.* — 2011. — №17. — URL <http://vestnik.mednet.ru/> (visited 10.12.2013) (in Russian).

16. Petrova A.G., Kiklevich V.T., Smirnova S.V. HIV-infection at children. — Irkutsk: Papyrus, 2007. — 460 p. (in Russian).

17. Petrova A.G. Perinatal HIV infection. — Irkutsk: RIO NCRVH SO RAMN, 2010. — 248 c. (in Russian).

18. Snegova N.F. Vaccinal controlled infectious diseases at children born to HIV-infected women: Abstract Dis. Dr. of Med.

Sciences. — Moscow, 2006. — 40 p. (in Russian).

19. Tkachuk A.P., Karyagina A.S., Lagunov D.Yu., Gintsburg A.L. Prospects of development new vaccines for prevention of tuberculosis // *Meditsinskij Ayans.* — 2013. — №3. — P. 25-37 (in Russian).

20. Shugaeva S.N., Petrova A.G., Pashkova L.P., et al. The prevention and early revealing of the tuberculosis at children with potential risk and realized by a HIV-infection in the children's medical network // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* — 2011. — № 8. — P. 82-84 (in Russian).

21. Shugaeva S.N., Petrova A.G., Pashkova L.P., Salatskaya N.V. Safety analysis of early BCG-M children born to HIV-infected mothers // *Zdorov'e Detej Sibiri.* — 2011. — №1. — P. 101-104 (in Russian).

22. Armbruster C., Junker W., Vetter N. Disseminated bacille Calmette-Guérin infection in an AIDS patient 30 years after BCG vaccination // *J Infect Dis.* — 1990. — №162. — P. 1216.

23. Azzopardi P., Bennett C.M., Graham S.M., et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review // *Int J Tuberc Lung Dis.* — 2009. — Vol. 13(11). — P. 1331-1344.

24. Cojocariu V., Arbore A.S., Bodi S. TB meningitis in children 0-14 years: «Sentinel» for TB epidemic // *Europ. Resp. J.* — 2006. — Vol. 28. Suppl. 50. — P. 1035.

25. Cranmer L.M., Kanyugo M., Jonnalagadda S.R., et al. High Prevalence of Tuberculosis Infection in HIV-1 Exposed Kenyan infants // *Pediatric Inf. Dis. J.* — 2014. — Vol. 33. Is. 4. — P. 401-406.

26. Hesseling A.C., Caldwell J., Cotton M.F., et al. BCG vaccination in South African HIV-exposed infants — risks and benefits // *South Afr Med J.* — 2009. — Vol. 99(2). — P. 88-91.

27. Hesseling A.C., Rabie H., Marais B.J., et al. Bacille Calmette-Guérin Vaccine-Induced Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children // *Clin Infect Dis.* — 2006. — Vol. 42 (4). — P. 548-558.

28. Kaufmann S., Mittrucker H. Vaccination against tuberculosis // *Seminars in respiratory and critical med.* — 2004. — Vol. 24 (3). — P. 345-352.

29. Katzir Z., Okon E., Ludmirski A., et al. Generalized lymphadenitis following BCG vaccination in an immunocompetent 12-year-old boy // *Eur J Pediatr.* — 1984. — Suppl. 14. — P. 165-167.

30. Keller P.M., Böttger E.C., Sander P. Tuberculosis vaccine strain *Mycobacterium bovis* BCG Russia is a natural *recA* mutant // *BMC Microbiol.* — 2008. — Vol.8. — №120. — URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2483709/>.

31. Koppel A., Leonardo-Guerrero J., Rives S., et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome due to *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin in infants receiving highly active antiretroviral therapy: a call for universal perinatal rapid HIV testing prior to administration of BCG immunization of neonates // *J Trop. Pediatr.* — 2010. — Vol. 56 (4). — P. 280-283.

32. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials // *Clin Infect Dis.* — 2014. — № 58 (4). — P. 470.

33. Tabatabaie P., Abedini M., Fayazzadeh E., et al. Presumed systemic bacille calmette-guérin Disease after BCG vaccination: report of a Clinical case // *Acta Medica Iranica.* — 2006. — Vol. 44. — №4. — P. 289.

34. Talbot E.A., Perkins M.D., Silva S.F.M. Disseminated Bacille Calmette-Guérin Disease After Vaccination: Case Report and Review // *Clin Inf Dis.* — 1997. — №24. — P. 1139-1146.

35. Toida I. HIV-infection, AIDS and BCG vaccination // *Kekkaku*. — 1993. — Vol. 68(6). — P. 435-444.  
36. Trunz B.B., Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness // *Lancet*. — 2006. — №367. — P. 1173-1180.  
37. Weekly epidemiological record. Geneva: World Health Organisation, 2004. — №4. — P. 27-40.  
38. Weekly epidemiological record. — Geneva: World Health Organisation, 2007. — №82. — P. 181-196.

39. Weekly epidemiological record. Geneva: World Health Organisation. — 2010. — №5. — P. 29-36.  
40. World Health Organisation. Global tuberculosis report 2013. — Geneva: World Health Organisation, 2013. — URL [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report](http://www.who.int/tb/publications/global_report).  
41. World Health Organisation. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2014. — URL <http://www.who.int/immunization/diseases/tuberculosis/en/>  
42. Young D.B., Stewart G.R. Tuberculosis vaccines // *Brit. Med. Bull.* — 2002. — Vol. 62. — P. 73-86.

**Информация об авторе:** Шугаева Светлана Николаевна — к.м.н., доцент; 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО; shugaeva\_s@mail.ru

**Information About the Author:** Shugaeva Svetlana N. — MD, PhD, Associate Professor, e-mail: shugaeva\_s@mail.ru

© МАШАНСКАЯ А.В. — 2014  
УДК: 616.12-008.331.1-085.825-053.6

## ПРОБЫ С ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Александра Валерьевна Машанская*

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. — д.м.н., проф. С.Г. Абрамович)

**Резюме.** В обзоре представлены современные научные данные по клиническому применению проб с дозированной физической нагрузкой у подростков с артериальной гипертензией. Анализируются основные методики, режимы и протоколы проведения нагрузочного тестирования. Показано физиологическое значение показателей, оцениваемых в процессе проведения исследования. Освещены новые направления применения нагрузочного тестирования в реабилитации пациентов с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** нагрузочное тестирование, велоэргометр, тредмил, подростки, артериальная гипертензия, реабилитация.

## EXERCISE TESTING IN ADOLESCENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*A. V. Mashanskaya*

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** In the review the modern scientific data on clinical use of samples from dosed physical activity in adolescents with arterial hypertension is presented. The basic techniques, modes and protocols of load testing have been analyzed. The physiological significance of indexes, evaluated during the study have been shown. The new directions of use of load testing in the rehabilitation of patients with arterial hypertension have been discussed.

**Key words:** stress test, cycle ergometer, treadmill, adolescents, arterial hypertension, rehabilitation.

Пробы с дозированной физической нагрузкой занимают одно из ведущих мест среди функциональных методов исследования в детской клинической практике [9]. По данным разных авторов только около 20% подростков с АГ предъявляют жалобы, ассоциированные с повышением артериального давления [10,14,31,34,38,39]. В покое сердечно-сосудистая система у таких пациентов может находиться в состоянии компенсации без признаков ее нарушений, однако, минимальные физические и эмоциональные нагрузки определяют нарушение данного равновесия. Использование дозированной физической нагрузки позволяет провести оценку функционального резерва сердечно-сосудистой системы [13,16,25,34,37].

Применение дозированной физической нагрузки у подростков с артериальной гипертензией позволяет:

- выявить доклинические изменения сердечно-сосудистой системы в виде скрытой коронарной недостаточности, сосудистой гиперреактивности, нарушений сердечного ритма (в том числе угрожающих жизни аритмий), проводимости и процесса реполяризации;
- определить эффективность терапии антиаритмическими, гипотензивными и другими препаратами;
- прогнозировать течение некоторых сердечно-сосудистых заболеваний;
- оценить физическую работоспособность и особенности адаптации кардиореспираторной системы к мышечной нагрузке;
- выработать программу реабилитации и оценить ее эффективность [9,18,25,34].

За день до проведения теста рекомендуют избегать физического переутомления, отменяют медикаментозную терапию, способную исказить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [9,30,34]. Обследование проводят через 1 ½-2 ч после приема пищи. Тест должны проводить минимум два человека — врач и медицинская сестра. Это позволяет своевременно заметить симптомы, свидетельствующие о необходимости прекращения пробы. Пациент должен быть уверен в безопасности процедуры, с эмоциональными подростками проводится беседа [6,9,10,13,18].

Пробы с физической нагрузкой подразделяют на тесты, оцениваемые по восстановительному периоду (проба с 2-минутным бегом на месте), когда определяется время возврата к норме частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), частоты дыхания, и тесты на усилие (велоэргометрия, проба на тредмиле), при которых указанные параметры регистрируют в процессе физической нагрузки; одновременно оценивается и восстановительный период [6, 9, 18, 34]. По мнению некоторых авторов [8, 10, 18, 37], тестирование на беговой дорожке имеет ряд преимуществ над велоэргометрией. Для большинства людей беговая дорожка является более привычной формой упражнений. Ходьба и бег требует вовлечения большего числа мышц, что приводит к большей нагрузке на все системы органов, через которые опосредуется ответ на упражнения. Вследствие этого максимальное потребление кислорода на 5-10% выше на беговой дорожке, по сравнению с велоэргометром [18].

Сравнительная характеристика велоэргометра и беговой дорожки приведена в таблице 1 [18].

Физиологической основой пробы с физической нагрузкой является повышение общего потребления кислорода в результате увеличения легочной вентиляции, минутного объема кровообращения и потребления кислорода тканями. Для обеспечения этих процессов требуется адекватное увеличение потребления кислорода тканями — главный критерий физической работоспособности [18,34,44].

Физическая работоспособность (physical work capacity) (PWC) — наибольшая удовлетворительно переносимая физическая нагрузка в аэробных условиях [5,6,9]. Максимальная физическая работоспособность — способность выполнять в течение определенного времени возрастающую работу до максимального потребления кислорода и ограничения его дальнейшего повышения. Максимальный пульс определяется по формуле: ЧСС макс = 210-0,65\*возраст в годах ±10 уд/мин [9,16,23,26]. У здоровых подростков наиболее часто физическая работоспособность изучается при ЧСС 170 в минуту (PWC170) [7,9,18]. Для подростков с заболеваниями сердца (врожденные пороки сердца, состояние после операций, миокардиты, синдром удлиненного интервала Q-T и др.) достаточно субмаксимальной физической нагрузки, составляющей 75% максимально допустимой ЧСС [9,10,18,25].

Толерантность к физической нагрузке оценивается в ваттах (Вт) при проведении велоэргометрии или в метаболических эквивалентах (единицах, МЕ или Mets) при тредмил-тесте [5,6,7,9,18].

Пульс 170 уд/мин достигается у здоровых детей при нагрузке около 3 Вт/кг, поэтому обосновано при определении PWC170 на велоэргометре использовать нагрузку 2 и 3 Вт/кг [9].

Продолжительность исследования при проведении теста на беговой дорожке составляет от 8 до 12 минут [6,8,9,37]. При волнении перед исследованием (у паци-

Таблица 1 [18]

Достоинства и недостатки велоэргометра и беговой дорожки

Параметры	Велоэргометр	Беговая дорожка
VO <sub>2</sub> макс	Значения ниже	Значения выше
Измерение рабочей нагрузки	Более точное	Оценочное
Шум и артефакты	Меньше	Больше
Влияние избыточного веса	Меньше	Больше
Безопасность	Больше	Меньше
Рекомендовано	Для пациентов с нарушением походки	Для спортсменов, для пациентов с нарушением толерантности к нагрузке

ентов без регулярной физической активности, которые никогда не выполняли нагрузочное тестирование), можно использовать пробную ходьбу [5,8,13]. Для этого нужно включить тредмил на небольшой скорости (около 1-1,5 км в час), дать пациенту попробовать пройти 1-2 минуты, постепенно прекратить нагрузку и только после этого приступить к выполнению выбранного стандартного протокола.

Таблица 2 [8]

Протокол R. Bruce для нагрузочного тредмил-теста

Степень	Скорость		Угол наклона%	Длительность мин
	миль/ч	км/ч		
1	1,7	2,7	10,0	3
2	2,5	4,0	12,0	3
3	3,4	5,4	14,0	3
4	4,2	6,7	16,0	3
5	5,0	8,0	18,0	3
6	5,5	8,8	20,0	3
7	6,0	9,6	22,0	3

Для подростков с предполагаемой высокой толерантностью к нагрузке используется протокол BRUCE [5,6,8,9] с быстрым темпом прироста скорости движения дорожки и угла наклона, этот протокол можно назвать «тестом на здорового человека» (табл. 2).

Если имеется одно из относительных противопоказаний к тестированию, ряд авторов рекомендует использовать модифицированный Mod BRUCE протокол (табл. 3).

Таблица 3 [8]

Протокол MOD BRUCE для нагрузочного тредмил- теста

Степень	Скорость		Угол наклона,%	Длительность, мин
	миль/ч	км/ч		
1	1,7	2,7	0,0	3
2	1,7	2,7	5,0	3
3	1,7	2,7	10,0	3
4	2,5	4,0	12,0	3
5	3,4	5,4	14,0	3
6	4,2	6,7	16,0	3
7	5,0	8,0	18,0	3
8	5,5	8,8	20,0	3
9	6,0	9,6	22,0	3

При использовании MOD BRUCE протокола осуществляется более медленное нарастание нагрузки на первых 3 ступенях. Пациент может устать раньше, чем достигнет субмаксимальной ЧСС, и тогда проба будет не информативна [5,6,8]. Протоколы J. Naughton и B. Balke используются для тестирования пациентов с очень низкой толерантностью к физической нагрузке и/или пациентов с недостаточностью кровообращения [8].

Рекомендуется проведение нагрузочных тестов с расчетом предельно допустимого систолического артериального давления для диагностики повышенной сосудистой реактивности, функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у подростков не только при диагностированной артериальной гипертензии, но и при погранично-нормальных показателях исходного артериального давления [9,10,13,34,37]. Расчет нагрузки и оценка гемодинамических показателей при выполнении нагрузочного тестирования у подростков должны проводиться дифференцированно с учетом возраста, пола и должностной массы тела пациентов. [13,18,25,34,37].

Допустимые диапазоны артериального давления по данным исследователей [5,7,25] (нормотонический тип реакции на нагрузку) представлены в таблице 4 [7].

Таблица 4 [7]

Нормотонический тип реакции на нагрузку

Исходное АД, мм рт. ст.	Степень теста (протокол Bruce)	Диапазон АД (мм рт. ст.)
115/70-130/90	1	140/90-150/90
	2	150/90-160/90
	3	160/90-180/100
	4-7	не более 190/100

У малотренированных пациентов и, наоборот, некоторых профессиональных спортсменов прирост систолического АД на 1-2 ступени теста достигает 50-60 мм рт.ст. (высокий стартовый прирост АД). Затем прирост значительно замедляется, и допустимый уровень АД 170/90-190/100 мм рт.ст. держится до окончания теста (динамика по типу «плато»). В этом случае реакция АД на нагрузку квалифицируется как умеренно гипертоническая [7,16,26].

Гипотонический тип реакции на нагрузку: до проведения теста регистрируются пониженные значения АД, которые на фоне продолжительного полноценного тестирования были ниже должных значений. Чаще всего

уровень АД у этих больных достигает 140/80-150/90 мм рт. ст. на высоте нагрузки по протоколу Bruce [5,6,7,9]. Для симпатико-астенического типа реакции на нагрузку характерен выраженный прирост АД на фоне теста с падением на высоте нагрузки или на 1-й минуте восстановительного периода, нередко с развитием синкопального состояния [7,9].

Противопоказанием к проведению нагрузочных проб со стороны АД является высокая артериальная гипертензия (у детей младше 11 лет АД 160/80 мм рт. ст., старше 11 лет — 180/100 мм рт. ст.) [9].

Особое значение придается методам количественной диагностики уровня физического здоровья, позволяющим осуществлять его контроль при различных условиях существования человека [10,12,41,51].

По результатам нагрузочного тестирования рассчитываются следующие показатели [12,13,18,25]:

Двойное произведение [1]:

$$\text{ДП} = \text{САД} \cdot \text{ЧСС} / 100, \text{ усл. ед.}$$

Хронотропный резерв сердца — разница между максимальной ЧСС (на высоте нагрузки) и ЧСС в покое, уд. в мин.

Индекс хронотропного резерва сердца — отношение прироста ЧСС при дозированной физической нагрузке к исходному ( $\Delta\text{ЧСС}/\text{ЧСС}_{\text{исх}}$ ), уд. в мин.

Илотропный резерв сердца — разница между максимальным и минимальным систолическим артериальным давлением, мм рт. ст.

Индекс илотропного резерва сердца — отношение прироста систолического АД при дозированной физической нагрузке к исходному ( $\Delta\text{САД}/\text{САД}_{\text{исх}}$ ), мм рт. ст.

Прирост систолического и диастолического АД по отношению к приросту ЧСС ( $\Delta\text{САД}/\Delta\text{ЧСС}$  и  $\Delta\text{ДАД}/\Delta\text{ЧСС}$ ). Индекс безразмерен.

Коэффициент расходования резервов миокарда:

$$\text{КРРМ} = \Delta\text{ДП} \cdot 100 / \text{А},$$

где КРРМ — коэффициент расходования резервов миокарда;  $\Delta\text{ДП}$  — прирост двойного произведения как разность максимального и минимального двойного произведения; А — объем выполненной работы в кгм. Индекс безразмерен.

Индекс энергетических затрат:

$$\text{ИЭЗ} = \frac{\text{ДП}_{\text{макс}}}{\text{А}},$$

где ИЭЗ — индекс энергетических затрат на единицу выполненной работы;  $\text{ДП}_{\text{макс}}$  — максимальное двойное произведение; А — объем выполненной работы в кгм [1, 3]. Единица измерения — усл. ед.

Потребление кислорода (METS):

$$\text{METS} = [V \cdot (0,1 + (\alpha/100 \cdot 1,18) + 3,5)],$$

где V — скорость treadmilla в метрах в минуту;  $\alpha$  — наклон дорожки, в % от медианы.

По литературным данным [10,13,25,37] общий объем выполненной работы, максимальная выполненная нагрузка достоверно выше выше у подростков с более высокой массой тела ( $p > 0,05$ ), но при расчете показателей на килограмм массы тела самые высокие значения определены в группе лиц с нормальной массой тела. С увеличением массы тела уменьшается показатель объема выполненной работы и максимальной нагрузки ( $p \leq 0,05$ ) [13,16,23,25,29,47].

Лица с гипертензивной реакцией АД на физическую нагрузку относятся к категории умеренного и высокого риска, и нуждаются в проведении активных профилактических мероприятий с коррекцией всех модифицируемых факторов риска [10,13,30,37,44].

Существует необходимость более полного и всестороннего изучения переносимости физических нагрузок с оценкой физической активности (ФА) и физической работоспособности (ФРС) с помощью нагрузочных тестов для решения экспертных вопросов, оценки адаптационных возможностей организма и разработки адекватных профилактических мероприятий. [9,27,37,42].

Решение о начале профилактики артериальной гипертензии (АГ) зависит не только от уровня артериаль-

ного давления (АД), но и от степени общего сердечно-сосудистого риска [14,15,22,39,50].

Уровни интенсивности упражнений должны быть рекомендованы по резерву ЧСС (ЧСС в момент максимальной нагрузки — ЧСС покоя) и подразделяются на [16,18,23]:

легкие: <40% резерв ЧСС + ЧСС в покое;

умеренные: 40-60% резерв ЧСС + ЧСС в покое;

интенсивные упражнения: >60% резерв ЧСС + ЧСС в покое;

В большинстве случаев подросткам с гипертензивной реакцией на физическую нагрузку рекомендуются упражнения с умеренным усилием. Объем физической активности может увеличиваться стечением времени по мере того, как возрастает толерантность к физической нагрузке [18,23,25,28,33,35].

Известно, что регулярные физические нагрузки оказывают гипотриглицерический эффект за счет активации мышечной липопротеидлипазы и торможения печеночного синтеза ТГ и ЛПОНП. Опубликованы данные о позитивном влиянии регулярных физических тренировок на уровни общего ХС, ХСЛПНП и ЛПВП [29,30,31,33,35,36,39,46,52]. Тренировочные занятия проводятся в аэробном режиме энергообеспечения с учетом результатов нагрузочного тестирования [20, 29,32,35]. Недостаток физической активности является одной из важных причин развития АГ, поэтому основу любой оздоровительной программы для подростков с АГ должны составлять физические упражнения аэробной направленности [16,23,32,33]. В большинстве случаев подбор упражнений у таких больных осуществляется с помощью частоты сердечных сокращений (ЧСС) и параметров обычной ЭКГ, однако нагрузочное тестирование может дать ценную дополнительную информацию для пациентов с психологическими и мотивационными проблемами [6,7,18,42].

По результатам первичного нагрузочного тестирования с учетом данных осмотра и анамнеза должны быть рекомендованы регулярные, не менее 4 раз в неделю, циклические аэробные тренировки по основным компонентам физического фитнеса: кардио-респираторная выносливость, мышечная сила и выносливость с индивидуальным подбором интенсивности, продолжительности и регулярности занятий [23,33,34]. Обязательным условием является соблюдение рекомендованных, по уровню максимального потребления кислорода, тренировочных зон пульса [18,29,35]. Уменьшение гипертензивной реакции со стороны АД при ФН является одним из показателей эффективности лечения АГ [3,12,19,28,33]. При повторных (контрольных) медицинских тестированиях, проведенных через 3-4 месяца от начала регулярных занятий, наблюдается достоверная положительная динамика по результатам тестов в большинстве (до 79,6%) наблюдений [10,16,23,35,44,47].

Доказано, что у больных с АГ низкая толерантность к физической нагрузке связана с уменьшением сократительной функции левого желудочка и отсутствием существенного снижения периферического сосудистого сопротивления [1,3,19]. Исследования показывают, что ФА достоверно повышает работоспособность у лиц с гипертензивной реакцией на физическую нагрузку, улучшает эластичность и уменьшает ригидность артерий [17,20,26, 40,43,48]. После занятий спортом время, необходимое отраженной пульсовой волне для возвращения к сердцу, уменьшается, таким образом, снижается нагрузка на сердце и оказывается благоприятное воздействие на общее состояние сердечно-сосудистой системы [28,29,30,35,47].

Перспективным направлением медицины является поиск информативных маркеров повышенного риска заболеваний, возможно более раннее их выявление [11,12,31,34]. Применение адекватного диагностического алгоритма делает более успешными лечебные и профилактические мероприятия [14,15,22,34]. К настоящему времени во многих исследованиях продемонстриро-

вано, что избыточные колебания САД и ДАД во время физической нагрузки, замедленная скорость возврата к норме АД после пробы являются предикторами развития артериальной гипертензии в последующей жизни [2, 5, 27, 30, 37, 42, 44, 49, 50, 51, 52]. Данные литературы указы-

вают на целесообразность проведения нагрузочного тестирования у подростков для оценки потенциальных факторов риска возникновения АГ, что позволяет вовремя поставить таких пациентов на врачебный учет [2, 13, 20, 28, 33, 45, 46].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С.Г., Машанская А.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — Т. 92. №1. — С.57-59.
2. Абрамович С.Г., Машанская А.В. Физические методы лечения больных нейрорегуляторной дистонией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 83. №8. — С.106-112.
3. Абрамович С.Г., Машанская А.В., Дробышев В.А., Долбилкин А.Ю. Микроциркуляция у здоровых людей и больных артериальной гипертензией // Медицина и образование в Сибири. — 2013. — №2. — С.10.
4. Абрамович С.Г., Машанская А.В., Коровина Е.О. Возможности применения физических факторов у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. — 2011. — №6. — С.47-51.
5. Аксельрод А.С. Оценка результатов нагрузочного тестирования: корректные ответы на основные вопросы [Электронный ресурс] // Обзоры по методикам функциональной диагностики. URL: <http://www.schiller.ru/articles/>. (дата обращения 05.05.2014).
6. Аксельрод А.С. Последние рекомендации АНА Scientific Statement для клинических лабораторий нагрузочного тестирования: старые вопросы и новые ответы [Электронный ресурс] // Обзоры по методикам функциональной диагностики. URL: <http://www.schiller.ru/articles/>. (дата обращения 05.05.2014).
7. Аксельрод А.С. Заключение по результатам нагрузочного тестирования: как сформулировать наглядно и просто [Электронный ресурс] // Обзоры по методикам функциональной диагностики. URL: <http://www.schiller.ru/articles/>. (дата обращения 05.05.2014).
8. Аксельрод А.С. Выбор протокола нагрузочного тестирования [Электронный ресурс] // Обзоры по методикам функциональной диагностики. URL: <http://www.schiller.ru/articles/>. (дата обращения 05.05.2014).
9. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: рук-во для врачей. — В 2 т. Т.1. — М.: Медицина, 1987. — С.118-132.
10. Брыль А.И., Гири Я.В. Опыт применения тедмилтеста у подростков с различной массой тела и артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2011. — Т. 26. №3 (2). — С.126-129.
11. Валявская О.В., Колесникова Л.И., Долгих В.В. и др. Особенности церебральной гемодинамики и вегетососудистой реактивности у детей и подростков с нейрорегуляторными синкопальными состояниями в зависимости от результатов тилт-теста // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — №3(55). — С.23-28.
12. Власова И.А. К вопросу о диагностике физического здоровья человека // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — №6. — С.167-169.
13. Гири Я.В., Вернигорова Н.В. Диагностика сердечно-сосудистых нарушений у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Вестник Сур.ГУ. — 2012. — №14. — С.26-29.
14. Долгих В.В., Рычкова А.В., Погодина А.В. и др. Программа дифференцированного наблюдения за детьми и подростками с синдромом артериальной гипертензии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — №2(54). — С.19-23.
15. Долгих В.В., Рычкова Л.В., Погодина А.В., Зурбанова Л.В. Клинико-прогностическое значение гипоталамической дисфункции для течения артериальной гипертензии у подростков // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2009. — №4. — С.133-135.
16. Дюсембаев Б.К. Профилактика развития артериальной гипертензии у лиц, с гипертензивной реакцией на физическую нагрузку // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7. №5. — С.49-50.
17. Иванова С.В., Морено И., Неудахин Е.В., Селезнева Ж.В., Новиков С.Ю., Гурьева Е.Н. Оценка изменений сосудистого русла при артериальной гипертензии у детей с ожирением // Детская больница. — 2014. — №1. — С.23-36.
18. Кебриков О.Б., Аверьянов А. В., Борская Е.Н., Крутова Т.В. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в клинической практике // Клиническая практика. — 2012. — №2. — С.58-70.
19. Маколкин В.И., Замбахидзе Ш.З., Напалков Д.А., Апанасенко Т.Н. Оценка кислородного обеспечения физической нагрузки при лечении периндоприлом больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 4(6). — С.25-30.
20. Машанская А.В., Киргизова О.Ю. Метаболический синдром как комплексный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у немедикаментозные методы лечения и профилактики у детей и подростков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — №6. — С.16-21.
21. Машанская А.В., Прохорова Ж.В., Киргизова О.Ю., Абрамович С.Г. Применение КВЧ-пунктуры и психофизиологического метода биологической обратной связи в лечении подростков с эссенциальной артериальной гипертензией // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. — 2010. — №2. — С.10-12.
22. Погодина А.В., Долгих В.В., Валявская А.В., Денисова Т.В., Гольденберг А.Е., Зурбанов А.В. Вегетативная и церебральная реактивность у больных с нейрорегуляторными обмороками // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 3(49). — С.221-225.
23. Субханбердина Ж.Е., Дюсембаев Б.К. Врачебный контроль за лицами, занимающимися регулярной двигательной активностью в условиях современного фитнес-центра // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7. №5. — С.56-57.
24. Фомина И.Г., Георгадзе З.О., Покровская А.Е., Шепелева Е.В. Влияние ожирения на сердечно-сосудистую систему // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7. №2. — С.91-91.
25. Фомина И.Г., Матвеев В.В., Лазарев А.В., Галанина Н.А. Изменения артериального давления и показателей спирометрии у молодых мужчин с артериальной гипертензией при проведении тредмил-теста // Российский кардиологический журнал. — 2006. — №3(59). — С.22-25.
26. Хрущев С.В., Поляков С.Д., Соболев А.М. Компьютерные технологии мониторинга физического здоровья школьников // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. — 2004. — №4(8). — С. 4-8.
27. Яценко Н.И., Колбасников С.В. Необходимость оценки физической активности у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертензией при проведении реабилитационных мероприятий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7. №5. — С.58.
28. Blair S.N., Kohl H.W., Barlow C.E., et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men // JAMA. — 1995. — Vol. 273. — P.1093-1098.
29. Bunc V., Stilec M. Walking like a tool of body composition and aerobic fitness improvement in senior women // People, sport and health: III Intern. congress. — SPb., 2007. — P.175.
30. Campbell L., Marwick T.H., Pashkow F.J., et al. Usefulness of an exaggerated systolic blood pressure response to exercise in predicting myocardial perfusion defects in known or suspected coronary artery disease // Am J Cardiol. — 1999. — Vol. 84. — P.1304-1310.
31. Daniels R.S., Arnett D.K., Eckel R.K., et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P.1999-2012.
32. Dencker M., Wollmer P., Karlsson M.K., et al. Aerobic capacity related to cardiac size in young children // J Sports Med Phys Fitness. — 2013. — Vol. 53(1). — P.42-47.
33. Drenowatz C., Wartha O., Klenk J., et al. Differences in health behavior, physical fitness, and cardiovascular risk in early, average, and late mature children // J. Pediatr Exerc Sci. — 2013. — Vol. 25(1). — P.69-83.
34. Euan A., Myers A.J., Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P.1592-1597.
35. Ferreira S., Ramos F., Duarte J.A. Overweight, obesity, physical activity, cardiorespiratory and muscular fitness in a Portuguese sample of high school adolescents // Minerva Pediatr. — 2013. — Vol. 65(1). — P. 83-91.

36. Holmes K.W., Kwiterovich P.O. Treatment of dyslipidemia in children and adolescents // *Curr Cardiol Rep.* — 2005. — Vol. 7. — P.445-456.
37. Jagmeet P., Singh M., Larson G., et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P.1831-1836.
38. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22(1). — P. 11-19.
39. Luma G.B., Spiotta R.T. Hypertension in children and adolescents // *Am. Fam. Physician.* — 2006. — Vol. 73. — P.1558-1568.
40. Martinoli R., Papetti F., Dofcaci A., et al. Isolated left ventricular non compaction as possible cause of athletic training suspension: a preliminary study on screened athletes // *J Sports Med Phys Fitness.* — 2013. — Vol.53(3). — P.240-247.
41. Mehdipour A., Nikbakht M., Alijani A., Naghibzadeh M. Comparing some anthropometrical characteristics of three ethnic groups: Bakhtiari, Arab and Roman in Ahvaz students girl universities and descriptive of their differences physical proportion profile with some Iranian and Khozestanian elite female athletic // *People, sport and health: III Intern. congress.* — SpB., 2007. — P.189.
42. Myers J., Voodi L., Umann T., Froelicher V. A survey of exercise testing: methods, utilization, interpretation and safety in the VAHCS // *Cardiopulmonary Rehab.* — 2000. — Vol. 20. — P.251-258.
43. Niederer I., Bürgi F., Ebenegger V., et al. Effects of a lifestyle intervention on adiposity and fitness in overweight or low fit preschoolers // *J.Obesity (Silver Spring).* — 2013. — Vol. 21(3). — P.287-293.
44. Niels C., Grøntved M.A., Niels Wedderkopp, Ried-Larsen M., et al. Cardiovascular disease risk factors and blood pressure response during exercise in healthy children and adolescents: The European Youth Heart Study // *J Appl. Physiol.* — 2010. — Vol. 109. — P.1125-1132.
45. Pahkala K., Laitinen T.T., Heinonen O.J., et al. Association of fitness with vascular intima-media thickness and elasticity in adolescence // *Pediatrics.* — 2013. — Vol. 132(1). — P.77-84.
46. Puri M., Flynn J.T. Management of hypertension in children and adolescents with the metabolic syndrome // *J Cardiometab Syndr.* — 2006. — Vol. 1. — P.259-268.[PubMed].
47. Quinart S., Mougín F., Simon-Rigaud M.L., et al. Evaluation of cardiorespiratory fitness using three field tests in obese adolescents: Validity, sensitivity // *J Sci Med Sport.* — 2013. — Vol. 13. — P.1440-1456.
48. Rauner R.R., Walters R.W., Avery M., Wanser T.J. Evidence that aerobic fitness is more salient than weight status in predicting standardized math and reading outcomes in fourth- through eighth-grade students // *J Pediatr.* — 2013. — Vol. 163(2). — P.344-348.
49. Sandra A., Weiss Roger S., Blumenthal A., et al. Exercise blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121. — P.2109-2119.
50. Simhae D., Corriveau N., Gurm R., et al. Recovery heart rate: an indicator of cardiovascular risk among middle school children // *Pediatr Cardiol.* — 2013. — Vol. 34(6) — P.1431-1437.
51. Tamesis B., Stelken A., Byers S., et al. Comparison of the Asymptomatic Cardiac Ischemic Pilot and modified Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot versus Bruce and Cornell exercise protocols // *Am J Cardio.* — 1993. — Vol. 72. — P.715-720.
52. Thanassoulis G., Lyass A., Benjamin E.J. et al. Relations of exercise blood pressure response to cardiovascular risk factors and vascular function in the framingham heart study // *Circulation.* — 2012. — Vol. 125. — P.2836-2843.
53. Woroniecki R.P., Flynn J.T. How are hypertensive children evaluated and managed? A survey of North American pediatric nephrologists // *Pediatr Nephrol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 791-797.
54. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman E., et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // *Pediatr Diabetes.* — 2007. — Vol. 5 — P.229-306.

## REFERENCES

1. Abramovich S.G., Mashanskaya A.V. Laser Doppler flowmetry in estimation of microcirculation in healthy people and patients with arterial hypertension. // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* — 2010. — Vol. 92. №1. — P. 57-59. (in Russian)
2. Abramovich S.G., Mashanskaya A.V. The physical methods of the treatment of patients with neurocirculatory dystonia. // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* — 2008. — Vol. 83.№8. — P. 106-112. (in Russian)
3. Abramovich S.G., Mashanskaya A.V., Drobyshch V.A., Dolbilkin A. Yu. Microcirculation at healthy people and patients with arterial hypertension. // *Medicina i obrazovanie v Sibiri.* — 2014. — №2. — P. 10. (in Russian)
4. Abramovich S. G., Mashanskaya A. V., Korovina E. O. The possibilities for the application of physical factors for the treatment of the elderly patients presenting with arterial hypertension. // *Fizioterapiya balneologia reabilitaciya.* — 2011. — №6. — P. 47-51. (in Russian)
5. Axelrod A.S. Reviews of methods of functional Diagnostics. [On the Internet] = Rated load test results: correct answers to basic questions. — May 5, 2014. — <http://www.schiller.ru/articles/>.
6. Axelrod A.S. Reviews of methods of functional Diagnostics. [On the Internet] = last recommendations of the AHA Scientific Statement for clinical laboratory load testing: old questions, new answers. — May 5, 2014. — <http://www.schiller.ru/articles/>.
7. Axelrod A.S. Reviews of methods of functional Diagnostics. [On the Internet] = certificate according to the results of the stress test: how to articulate clearly and simply. — May 5, 2014. — <http://www.schiller.ru/articles/>.
8. Axelrod A.S. Reviews of methods of functional Diagnostics. [On the Internet] = load testing protocol selection. — May 5, 2014. — <http://www.schiller.ru/articles/>.
9. Belokon N.A., Kuberger M.B. Diseases of the heart and blood vessels in children.: 2 Vol. — M.: Medicina. — 1987. — Vol.1. — P. 118-132. (in Russian)
10. Bryl A.I., Girsh Ya.V. The practice of treadmill-test using in teenagers with different body weight and arterial hypertension. // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Tomsk).* — 2011. — Vol. 26. №3 (2). — P. 126-129. (in Russian)
11. Valjavskaja O.V., Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Pogodina A.V., Zurbanov A.V. The peculiarities of cerebral hemodynamics and vegetovascular reaction in children and teenagers with neurocardiogenic syncopal states depending on the result of tilt-test. // *Byulleten VS NCZ SO RAMN.* — 2007. — №3(55). — P. 23-28. (in Russian)
12. Vlasova I.A. To the question on diagnostics of physical health of the person. — // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* — 2011. — №6. — P. 167-169.
13. Girsh Ya.V., Vernigorova N.V. Diagnostics of cardiovascular infringements at children and teenagers with obesity and metabolic syndrome. // *Vestnik Sur.GU.* — 2012. — №14. — P. 26-29. (in Russian)
14. Dolgikh V.V., Rychkova L.V., Pogodina A.V. et al. The program of the differentiated observation of children and adolescents with arterial hypertension syndrome. // *Byulleten VS NCZ SO RAMN.* — 2007. — №2(54). — P. 19-23. (in Russian)
15. Dolgikh V.V., Rychkova L.V., Pogodina A.V., Zurbanova L.V. Clinic and prognostic value of hypothalamic dysfunction for course of arterial hypertension in adolescents. // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Tomsk).* — 2009. — №4. — P. 133-135.
16. Dyusembaev B.K. Prevention of development of hypertension in patients with hypertensive response to physical stress. // *Cardiovascularnaya terapiya I profilaktika.* — M., 2008. — Vol. 5. №5. — P. 49-50. (in Russian)
17. Ivanova S.V., Moreno I.G., Neudakhin E.V., Selezneva Zh.V., Novikov S.Yu., Gurieva E.N. Assessment of the vascular bed changes in obese children with arterial hypertension. // *Detskaya bolnicza.* — 2014. — №1. — C. 23-36. (in Russian)
18. Kebrikov O.B., Borskaya E.N., Krutova T.V., Averyanov A.V. Cardiopulmonary exercise testing in clinical practice. // *Klinicheskaya praktika.* — 2012. — №2. — P. 58-70.
19. Makolkina V.I., Zambakhidze Sh.Z., Napalkov D.A., Apanasenko T.N. Oxygen support of physical stress in perindopril-treated hypertensive patients. // *Cardiovascularnaya terapiya I profilaktika.* — 2005. — №4(6). — P. 25-30. (in Russian)
20. Mashanskaya A.V., Kirgizova O.Yu. Metabolic syndrome as a complex risk factor for development of cardiovascular diseases and non-pharmacological methods of treatment and prevention. // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* — 2013. — №4(6). — P. 16-21. (in Russian)
21. Mashanskaya A.V., Prokhorova Zh.V., Kirgizova O.Yu., Abramovich S.G. Application of EHF puncture and psychophysiological method using biological feedback phenomenon for the management of essential arterial hypertension in adolescents. // *Fizioterapiya balneologia reabilitaciya.* — 2010. — №2. — P. 10-12. (in Russian)
22. Pogodina A.V., Dolgikh V.V., Valjavskaja O.V., Denisova T.V., Goldenberg A.E., Zurbanov A.V. Autonomic and

cerebrovascular reactivity in patients with neurocardiogenic syncope. // *Byulleten VS NCZ SO RAMN* — 2006. — №3(49). — P. 221-225. (in Russian)

23. Subhanberdina Zh.E., Dyusembaev B.K. Medical supervision for persons engaged in regular physical activity in the modern fitness centre. // *Cardiovascularnaya terapiya I profilaktika*. — M., 2008. — Vol 7. № 5. — P. 56-57. (in Russian)

24. Fomina I.G., Georgadze Z.O., Pokrovskaya A.E., Shepeleva E.V. Obesity effects on cardiovascular system. // *Cardiovascularnaya terapiya I profilaktika*. — 2007. — №7(2). — P. 91-97. (in Russian)

25. Fomina I.G., Matveev V.V., Lazarev A.V., Galanina N.A. Blood pressure and spiroergometry parameter dynamics in young hypertensive males undergoing treadmill test. // *Rossiyskiy kardiologicheskij zurnal*. — 2006. — №3(59). — P. 22-25. (in Russian)

26. Khrushchev S. V., Polyakov C.D. Computer technology monitoring the physical health of schoolchildren. // *Fizkultura v profilaktike lechenii I reabilitacii*. — 2004. — №4(8). — P. 4-8. (in Russian)

27. Yashchenko N.I., Kolbasnikov S.V. Need to assess physical activity among men of working age with arterial hypertension in conducting rehabilitation activities. // *Cardiovascularnaya terapiya I profilaktika*. — M., 2008. — Vol.7.№5. — P. 58. (in Russian)

28. Blair S.N., Kohl H.W., Barlow C.E., et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men // *JAMA*. — 1995. — Vol. 273. — P.1093-1098.

29. Bunc V., Stilec M. Walking like a tool of body composition and aerobic fitness improvement in senior women // *People, sport and health: III Intern. congress.* — SPb., 2007. — P.175.

30. Campbell L., Marwick T.H., Pashkow F.J., et al. Usefulness of an exaggerated systolic blood pressure response to exercise in predicting myocardial perfusion defects in known or suspected coronary artery disease // *Am J Cardiol*. — 1999. — Vol. 84. — P.1304-1310.

31. Daniels R.S., Arnett D.K., Eckel R.K., et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P.1999-2012.

32. Dencker M., Wollmer P., Karlsson M.K., et al. Aerobic capacity related to cardiac size in young children // *J Sports Med Phys Fitness*. — 2013. — Vol. 53(1). — P.42-47.

33. Drenowatz C., Wartha O., Klenk J., et al. Differences in health behavior, physical fitness, and cardiovascular risk in early, average, and late mature children // *J. Pediatr Exerc Sci*. — 2013. — Vol. 25(1). — P.69-83.

34. Euan A., Myers A.J., Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356. — P.1592-1597.

35. Ferreira S., Ramos F., Duarte J.A. Overweight, obesity, physical activity, cardiorespiratory and muscular fitness in a Portuguese sample of high school adolescents // *Minerva Pediatr*. — 2013. — Vol. 65(1). — P. 83-91.

36. Holmes K.W., Kwiterovich P.O. Treatment of dyslipidemia in children and adolescents // *Curr Cardiol Rep*. — 2005. — Vol. 7. — P.445-456.

37. Jagmeet P., Singh M., Larson G., et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P.1831-1836.

38. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review // *J. Hypertens*. — 2004. — Vol. 22(1). — P. 11-19.

39. Luma GB., Spiotta RT. Hypertension in children and

adolescents // *Am. Fam. Physician*. — 2006. — Vol. 73. — P.1558-1568.

40. Martinoli R., Papetti F., Dofcaci A., et al. Isolated left ventricular non compaction as possible cause of athletic training suspension: a preliminary study on screened athletes // *J Sports Med Phys Fitness*. — 2013. — Vol.53(3). — P.240-247.

41. Mehdipour A., Nikbakht M., Aljani A., Naghibzadeh M. Comparing some anthropometrical characteristics of three ethnic groups: Bakhtiari, Arab and Roman in Ahvaz students girl universities and descriptive of their differences physical proportion profile with some Iranian and Khozestanian elite female athletic // *People, sport and health: III Intern. congress.* — SPb., 2007. — P.189.

42. Myers J., Voodi L., Umann T., Froelicher V. A survey of exercise testing: methods, utilization, interpretation and safety in the VAHCS // *Cardiopulmonary Rehab*. — 2000. — Vol. 20. — P.251-258.

43. Niederer I., Bürgi F., Ebenegger V., et al. Effects of a lifestyle intervention on adiposity and fitness in overweight or low fit preschoolers // *J.Obesity (Silver Spring)*. — 2013. — Vol. 21(3). — P.287-293.

44. Niels C., Grøntved M.A., Niels Wedderkopp, Ried-Larsen M., et al. Cardiovascular disease risk factors and blood pressure response during exercise in healthy children and adolescents: The European Youth Heart Study // *J Appl. Physiol*. — 2010. — Vol. 109. — P.1125-1132.

45. Pahkala K., Laitinen T.T., Heinonen O.J., et al. Association of fitness with vascular intima-media thickness and elasticity in adolescence // *Pediatrics*. — 2013. — Vol. 132(1). — P.77-84.

46. Puri M., Flynn J.T. Management of hypertension in children and adolescents with the metabolic syndrome // *J Cardiometab Syndr*. — 2006. — Vol. 1. — P.259-268.[PubMed]

47. Quinart S., Mougin F., Simon-Rigaud M.L., et al. Evaluation of cardiorespiratory fitness using three field tests in obese adolescents: Validity, sensitivity // *J Sci Med Sport*. — 2013. — Vol. 13. — P.1440-1456.

48. Rauner RR., Walters RW., Avery M., Wanser TJ. Evidence that aerobic fitness is more salient than weight status in predicting standardized math and reading outcomes in fourth- through eighth-grade students // *J Pediatr*. — 2013. — Vol. 163(2). — P.344-348.

49. Sandra A., Weiss Roger S., Blumenthal A., et al. Exercise blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P.2109-2119.

50. Simhae D., Corriveau N., Gurm R., et al. Recovery heart rate: an indicator of cardiovascular risk among middle school children // *Pediatr Cardiol*. — 2013. — Vol. 34(6) — P.1431-1437.

51. Tamesis B., Stelken A., Byers S., et al. Comparison of the Asymptomatic Cardiac Ischemic Pilot and modified Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot versus Bruce and Cornell exercise protocols // *Am J Cardio*. — 1993. — Vol. 72. — P.715-720.

52. Thanassoulis G., Lyass A., Benjamin E.J. et al. Relations of exercise blood pressure response to cardiovascular risk factors and vascular function in the framingham heart study // *Circulation*. — 2012. — Vol. 125. — P.2836-2843.

53. Woroniecki R.P., Flynn J.T. How are hypertensive children evaluated and managed? A survey of North American pediatric nephrologists // *Pediatr Nephrol*. — 2005. — Vol. 20. — P. 791-797.

54. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // *Pediatr Diabetes*. — 2007. — Vol. 5 — P.229-306.

**Информация об авторах:** Машанская Александра Валерьевна — ассистент кафедры физиотерапии и курортологии, к.м.н., 664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, e-mail: ale-mashanskaya@yandex.ru

**Information About the Authors:** Mashanskaya Alexandra V. — assistant chair of physiotherapy and health resort therapy ISMACE, c.m.s., 664079, Irkutsk, Jubileinyi100, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia, e-mail: ale-mashanskaya@yandex.ru

заместитель главного врача по родовспоможению — д.м.н., проф. Н.В. Протопопова, отделение вспомогательных репродуктивных технологий, зав. — д.м.н. Е.Б. Дружинина)

**Резюме.** Согласно принятой двухклеточной концепции стероидогенеза в яичниках, под влиянием ЛГ происходит превращение холестерина в андрогены, которые, проникая в гранулезу, под влиянием фермента ароматазы трансформируются в эстрогены. Появление рецепторов к ЛГ в клетках гранулезы отмечается только при достижении растущим фолликулом диаметра более 10 мм, что сопровождается резким усилением продукции эстрогенов в данном фолликуле и торможением синтеза ФСГ гипофизом. В зреющих фолликулах, не достигших 10 мм в диаметре, происходит торможение конверсии андрогенов в эстрогены, что способствует их атрезии. Адекватная продукция эндогенного ЛГ лежит в основе селекции доминантного фолликула, окончательного созревания ооцита и овуляции.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, фолликулогенез, лютеинизирующий гормон.

#### FOLLICULO- AND OOGENESIS: CHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTION OF LUTEINIZING HORMONE

*N.A. Boldonova<sup>1</sup>, E.B. Druzhinina<sup>1,2</sup>*

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

**Summary.** According to the accepted two-cellular concept of the ovarian steroidogenesis, under the influence of LH there is a transformation of cholesterol into androgens, which, penetrating in granulosa, under the influence of aromatase are transformed to an estrogen. Emergence of receptors to LH in granulosa is noted only in achievement by a growing follicle of diameter more than 10 mm, that is accompanied by sharp strengthening of the production of an estrogens in this follicle and braking of synthesis of FSH by a hypophysis. In the ripening follicles which haven't reached 10 mm in the diameter, there is a braking of conversion of androgens in an estrogen that promotes their atresia. Sufficient production of endogenous LH underlies selection of a leading follicle, final maturing of an oocyte and an ovulation.

**Key words:** auxiliary reproductive technologies, folliculogenesis, luteinizing hormone.

Контролируемая овариальная стимуляция (КОС) является неотъемлемой частью программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и заключается в использовании различных гормональных препаратов, оказывающих прямое или опосредованное воздействие на яичник и вызывающих рост одновременно нескольких фолликулов. В настоящее время нет единого мнения о выборе оптимального протокола стимуляции, который позволили бы, с одной стороны, обеспечить адекватный фолликулогенез и получение зрелых ооцитов «хорошего качества», а с другой — характеризовался бы минимальной вероятностью осложнений [11].

С начала 1980-х годов индукция овуляции препаратами человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) прочно вошла в клиническую практику. Препараты ЧМГ содержали в своем составе фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий гормоны (ЛГ). Ранее полагали, что ФСГ в препаратах ЧМГ играет решающую роль в формировании когорты развивающихся и отборе лидирующих фолликулов, а ЛГ не является необходимым в протоколах индуцируемого фолликулогенеза. Более того, именно с содержащимся в ЧМГ экзогенным ЛГ (с его потенцирующим действием на синтез эстрогенов) связывалась вероятность провоцирования «паразитарных» пиков эндогенного ЛГ. В середине 1980-х был получен «чистый» ФСГ путем удаления ЛГ из ЧМГ с помощью полисомальных антител к хорионическому гонадотропину (ХГ). В 1990-х годах была разработана генноинженерная технология получения ФСГ *in vitro* [4,5,7,8].

Однако на протяжении последних лет роль экзогенного ЛГ в программах в ВРТ вновь привлекает повышенное внимание. Клиническая практика показала, что у некоторых пациенток в циклах с супрессией гипофиза одного ФСГ для хорошего ответа яичников может быть недостаточно (пациентки с недостаточным ответом на стимуляцию или с нормальным ответом, но низким базальным уровнем ЛГ; пациентки позднего репродуктивного периода) [3].

Каковы же механизмы эндокринного контроля менструального цикла? Попытаемся ответить на этот вопрос, тем самым определить значение ЛГ в процессах фолликуло- и оогенеза.

ЛГ и ФСГ выделяются аденогипофизом, сходны по химической структуре, являются гетеродимерными гликопротеидами с молекулярной массой 28 кД и 35-45 кД соответственно и состоят из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц:  $\alpha$ -субъединица — общая (в том числе для ТТГ и ХГ),  $\beta$ -субъединица варьирует и этим определяет-

ся специфичность действия каждого гормона [7,8]. Длительность существования гликопротеидных гормонов в крови связана с содержанием в них сиаловой кислоты: чем больше ее в молекуле, тем продолжительнее время циркуляции гормона. В ЛГ содержится около 2% сиаловой кислоты, значительно меньше, чем в ФСГ (5%) и ХГ (10%). Поэтому полупериод циркуляции молекулы ЛГ составляет лишь 1 час, тогда как молекулы ФСГ — 4 ч, а молекулы ХГ — 6 ч [18].

Биологическое действие ФСГ направлено на фолликулогенез. Действие же ЛГ на фолликулогенез связано со способностью гормона модулировать овариальную продукцию половых стероидов (стероидогенез) [16].

На протяжении менструального цикла у женщин репродуктивного возраста уровень ЛГ в крови постепенно повышается с преовуляторным пиком секреции и в последующем во время лютеиновой фазы снижается. Базальная концентрация ЛГ в крови не превышает 10 МЕ/л. В период преовуляторного пика уровень ЛГ может достигать 30-50 МЕ/л. Средняя величина суточной продукции ЛГ у женщин с регулярным менструальным циклом составляет 100-500 МЕ с выраженным преовуляторным подъемом, в постменопаузе — 3000-4000 МЕ или в 2-7,5 раза выше, чем в репродуктивном периоде. Скорость метаболического клиренса ЛГ составляет 30 мл/ч на 1 кг массы тела, что значительно превышает аналогичный показатель для ФСГ (8 мл/ч на 1 кг массы тела) [6].

К менархе в яичниках девочки насчитывается 260 000-450 000 примордиальных фолликулов. Из них в течение жизни могут достигнуть овуляции только около 400-500, остальные подвергаются атрезии на различных стадиях развития [15]. Рост фолликулов от стадии примордиального до стадии преантрального не зависит от ФСГ, и эта фаза роста называется гормонально-нечувствительной. При этом скорость роста крайне медленная, и фаза роста может продолжаться более 3 мес. Со стадии преантрального фолликула начинается так называемая гормонально-чувствительная фаза роста. Она характеризуется тем, что для роста фолликулов необходимо присутствие в крови хотя бы минимальных концентраций ФСГ. В преантральном фолликуле происходит увеличение слоев гранулезы вокруг ооцита, где были обнаружены рецепторы к ФСГ, в тоже время на клетках формирующейся теки были выявлены рецепторы к ЛГ [1]. Уже на стадии преантрального фолликула гранулезные клетки способны синтезировать три класса стероидов: преимущественно эстрогены, а также андрогены и прогестерон. Повышение уровня ФСГ



индуцирует увеличение числа его рецепторов за счет роста числа гранулезных клеток. ФСГ индуцирует активность ароматазы — основного фермента, превращающего андрогены в эстрадиол. Полагают, что эстрадиол способен увеличивать число собственных рецепторов, оказывая прямой митогенный эффект на гранулезные клетки, не зависящий от ФСГ [10]. В ответ на ЛГ тека-клетки продуцируют андрогены, которые затем, через вызванную ФСГ ароматизацию, превращаются в гранулезными клетками в эстрогены. Также обнаружено, что выработка андрогенов под воздействием ЛГ стимулирует появление рецепторов к ФСГ на клетках гранулезы. Роль андрогенов в раннем развитии фолликула сложна. Они являются не только субстратом для ФСГ-вызванной ароматизации в эстрогены, но могут в низких концентрациях усилить процесс ароматизации. Когда уровень андрогенов увеличивается, преантральные гранулезные клетки преимущественно выбирают не путь ароматизации андрогенов в эстрогены, а более простой путь превращения в андрогены через 5 $\alpha$ -редуктазу, образуется андроген, который не может быть конвертирован в эстроген, и таким путем ингибируется ароматазная активность. Этот процесс также ингибирует ФСГ и образование рецепторов к ЛГ, останавливая развитие фолликула. Таким образом, низкая концентрация андрогенов усиливает их ароматизацию и превращение в эстрогены. Высокая концентрация ограничивает процесс ароматизации, фолликул с высоким уровнем андрогенов подвергается процессам атрезии. Рост и развитие фолликула зависят от его способности превращать андрогены в эстрогены [12].

Под синергичным действием ФСГ и эстрогенов увеличивается продукция фолликулярной жидкости, в межклеточном пространстве гранулезных клеток образуется полость, которая служит основным ресурсом для модуляции и накопления важнейших факторов, таких как гипофизарные гонадотропины, половые стероиды, факторы роста, ферменты, протеогликаны и другие биологически активные вещества, синтезирующиеся как местно в клетках гранулезы, теки и в самом ооците, так и поступающие из кровотока. Образование полости у фолликула также связано с тем, что только у полостных фолликулов ооцит может продолжить мейотическое деление [9].

Начиная со стадии антрального фолликула, происходит формирование группы фолликулов, из которых в последующем будет выбран доминантный, так называемый «рекрутский набор» (recruitment). При этом рост фолликула становится абсолютно зависим от гипофизарных гонадотропинов — ФСГ и в меньшей степени ЛГ (гормонально-зависимая стадия роста) [1]. Гранулеза фолликулов становится более чувствительной к действию ФСГ, постепенно усиливается продукция эстрадиола. В антральном фолликуле ЛГ-рецепторы присутствуют только в тека-клетках, а рецепторы ФСГ — только на гранулезных клетках.

Рост фолликулов от 2 до 10 мм в диаметре занимает около 7 дней, и в середине фолликулярной фазы цикла (между 6-м и 8-м днями) происходит селекция доминантного фолликула. У фолликула, достигшего размер 10 мм, наблюдается появление ЛГ-рецепторов в гранулезе. Стимуляция этих ЛГ-рецепторов вызывает активизацию ароматазы, и такой фолликул начинает продуцировать высокие концентрации эстрадиола в кровь, при этом наблюдается прямая корреляция между размером лидирующего фолликула и уровнем эстрадиола в крови. Это вызывает по принципу обратной связи снижение уровня выработки ФСГ гипофизом и соответственно уменьшение концентрации этого гормона в крови. Асимметрия секреции эстрогенов яичниками сигнализирует об установлении в лидирующем фолликуле самоподдерживающегося эстрогенного микроокружения, подавляющего остальные фолликулы. Гранулеза лидирующего фолликула начинает вырабатывать гормон ингибин А, который также снижает уровень ФСГ. Снижение уровня ФСГ приводит к обратному развитию тех фолликулов, которые в своем росте

полностью зависят от уровня ФСГ (2-10 мм в диаметре) и подвергаются атрезии, механизм которой связан с апоптозом. В то же время лидирующий фолликул переходит с ФСГ-зависимого на ЛГ- и ФСГ-зависимый рост. Этот механизм носит название «двухклеточная теория стероидогенеза» и характеризует синтез эстрадиола от «рекрутского набора» фолликулов до селекции доминантного фолликула [9,14].

Кульминацией нейрогуморальных процессов, обеспечивающих цикличность функции репродуктивной системы, является овуляция. Преовуляторный выброс ЛГ способствует овуляции доминантного фолликула и вызывает вступление ооцита в фазу созревания, то есть возобновление и завершение I деления мейоза (заблокированного в профазе еще во внутриутробном периоде) от стадии герминативного пузырька до метафазы II, сопровождающееся цитоплазматическим созреванием, необходимым для оплодотворения и раннего эмбрионального развития [2].

По многочисленным наблюдениям, у женщин овуляция происходит в среднем через 36 ч после выброса ЛГ. Основной физиологической реакцией в преовуляторный период является значительное увеличение секреции 17- $\beta$ -эстрадиола. Когда эта секреция достигает критического уровня в течение 24-36 часов, происходит выброс ЛГ, в меньшей степени ФСГ, после чего уровень эстрогенов быстро снижается. Главные факторы, вызывающие преовуляторный выброс гонадотропинов, это повышенное выделение рилизинг-гормона (РГ), повышенная чувствительность гипофиза к ЛГ-РГ и самопотенцирующий эффект ЛГ-РГ на его собственное выделение.

В течение 3 дней после овуляции гранулезные клетки увеличиваются, в них появляются характерные вакуоли, наполненные пигментом лютеином. Тека-лютеиновые клетки дифференцируются из теки и стромы и становятся частью желтого тела. Активность стероидогенеза и длительность жизни желтого тела определяется уровнем ЛГ. Пик прогестерона наблюдается на 8-й день после пика ЛГ. Отмечено, что прогестерон и эстрадиол в лютеиновую фазу секретируются эпизодически в корреляции с пульсовым выходом ЛГ [13]. С образованием желтого тела контроль над продукцией ингибина переходит от ФСГ к ЛГ. Содержание ингибина повышается вместе с увеличением эстрадиола до пика ЛГ; этот процесс продолжается и после пика ЛГ, хотя уровень эстрогенов снижается. Снижение ингибина в конце лютеиновой фазы вносит свой вклад в увеличение ФСГ для следующего цикла. Желтое тело очень быстро, на 9-11-й день после овуляции, уменьшается. Механизм дегенерации неясен, но он не связан с лютеолитической ролью эстрогенов или с рецепторно-связанным механизмом, как это наблюдается в эндометрии [2,17]. Полагают, что эстрогены, продуцируемые желтым телом, требуются для синтеза рецепторов прогестерона в эндометрии. Эстрогены лютеиновой фазы также необходимы для связанных с прогестероном изменений в эндометрии после овуляции. Длительность желтого тела устанавливается в момент овуляции. Оно непременно подвергнется регрессии, если не будет поддержано хорионическим гонадотропином в связи с беременностью. Таким образом, регрессия желтого тела ведет к снижению уровня эстрадиола, прогестерона и ингибина. Снижение уровня ингибина снимает его подавляющее влияние на ФСГ; снижение эстрадиола и прогестерона позволяет очень быстро восстановить секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и снять механизм обратной связи с гипофизом. Снижение уровней ингибина и эстрадиола совместно с увеличением ГнРГ дает превалирование ФСГ над ЛГ. Увеличение уровня ФСГ приводит к росту фолликулов с последующим выбором доминантного фолликула, и начинается новый цикл — и в том случае, если не наступила беременность [9].

Представленные выше сведения показывают, что для нормального роста фолликула в спонтанном менструальном цикле необходимо участие обоих гонадотропинов — ФСГ и ЛГ. Если на первых этапах, в раннюю и среднюю фолликулярную фазу, ключевое зна-

чение имеет ФСГ, то в позднюю фолликулярную фазу и в преовуляторный период гонадотропины меняются ролями. Теперь уже ведущим является ЛГ, без которого не происходит окончательного созревания ооцита, подготовки к овуляции и сам процесс овуляции. Детальное

знание преовуляторных изменений насущно необходимо для проведения эффективной стимуляции функции яичников с получением ооцитов высокого качества и в необходимом количестве, которые в дальнейшем используются для вспомогательной репродукции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. Молекулярные основы фолликулогенеза: от стадии больших антральных фолликулов до овуляции // Пробл. репрод. — 2010. — №5. — С. 13-23.
2. Волкова О.В., Боровая Т.Г. Морфогенетические основы развития и функции яичников. — М.: Изд-во РГМУ, 1999. — 254с.
3. Краснополянская К.В., Булычева Е.С., Горская О.С., Кабанова Д.И. Применение рекомбинантного лютеинизирующего гормона (люверис) при стимуляции яичников в программе ЭКО у пациенток с риском бедного ответа, связанным с возрастным фактором // Акуш. и гинек. — 2007. — №6. — С. 67-72.
4. Сметник В.П., Чернуха Г.Е., Самойлова Т.Е. Использование аналогов ГнРГ в репродуктологии и онкологии // Пробл. репрод. — 2003. — №5. — С. 28-32.
5. Смирнова А.А., Назаренко Т.А., Чечурова Т.Н. Прогнозирование исхода индукции овуляции гонадотропинами у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Пробл. репрод. — 2004. — Т. 10, №4. — С. 21-29.
6. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М., 2002. — С. 150-174.
7. Финогенова Е.Я. Принципы индивидуального подбора существующих схем стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ // Практическая гинекология / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — С. 401-409.
8. Хейфнер Д.И. Половая система в норме и патологии: учебное пособие. — Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — С. 40-41.

9. Эндокринология беременности в норме и при патологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 352с.
10. Adashi E., Hsueh A. Estrogens augment the stimulation of ovarian aromatase activity by FSH in cultured rat granulosa cells // J. Biol. Chem. — 1982. — Vol. 257. — P. 6077.
11. Caglar G.S., Asimakopoulos B., Nikolettos N., et al. Recombinant LH in ovarian stimulation // Reprod. Biomed. Online. — 2005. — Vol. 10, №6. — P. 774-785.
12. Chabab A. Follicular steroids in regulation to oocyte development and human ovarian stimulation protocols // Hum. Reprod. — 1986. — Vol. 1. — P. 449.
13. Filicori M. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsatile progesterone secretion // J. Clin. Invest. — 1984. — Vol. 37. — P. 638-647.
14. Ginther O.J., Wiltbank M.C., Fricke P.M., et al. Selection of the dominant follicle in cattle // Biol. Reprod. — 1996. — Vol. 55. — P. 1187-1194.
15. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses // Endocrine Reviews. — 1996. — Vol. 17. — P. 121-155.
16. Magoffin D.A., Gelety T.J., Magarely P.C., et al. Ovulation Induction: Basic Science and Clinical Advances. — Florida, USA, 1994. — P. 25-36.
17. Press M.F., Greene G.L. Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to the human progesterin receptor // Endocrinology. — 1988. — Vol. 122. — P. 1165.
18. Robertson W. Gonadotropin Isoforms. Facts and Future / Ed. J. Kahn. — Rome, 1997. — P. 53-60.

## REFERENCES

1. Boyarskij K.Iu., Gajdukov S.N. Folliculogenesis: from antral stage to ovulation (a review) // Problemi reprodukcii. — 2010. — №5. — P. 13-23. (in Russian)
2. Volkova O.V., Borovaya T.G. Morphogenetic bases of development and function of ovaries. — Moscow: RGMU, 1999. — 254p. (in Russian)
3. Krasnopolskaya K.V., Bulycheva E.S., Gorskaya O.S., Kabanova D. I. Application of a recombinant luteinizing hormone (Luveris) at controlled ovarian stimulation in IVF cycles at patients with the risk of the poor response connected with an age factor // Akusherstvo i ginekologia. — 2007. — №6. — P. 67-72. (in Russian)
4. Smetnik V.P., Chernuha G.E., Samoylova T.E. Use of analogs of GnRH in a reproductology and oncology // Problemi reprodukcii. — 2003. — №5. — P. 28-32. (in Russian)
5. Smirnova A.A., Nazarenko T.A., Chenchurova T.N. Predicting the outcome of ovulation induction with the help of gonadotrophins in patients with polycystic ovary syndrome // Problemi reprodukcii. — 2004. — Vol. 10, №4. — P. 21-29. (in Russian)
6. Fanchenko N.D., Shadrina R.N. Manual to endocrine gynecology / E.M. Vikhlyayeva. — Moscow, 2002. — P. 150-174. (in Russian)
7. Finogenova E.Ya. The principles of individual selection of existing schemes of stimulation of a superovulation in IVF cycles // Practical gynecology / V.I. Kulakov, V.N. Prilepskaya. — Moscow: MED-press Inform, 2001. — P. 401-409. (in Russian)
8. Heffner J.I. Sexual system in norm and pathology. — Moscow: GEOTAR-MED, 2003. — P. 40-41. (in Russian)
9. Endocrinology of pregnancy in norm and at pathology.-

- Moscow: MED-press Inform, 2007. — 352p. (in Russian)
10. Adashi E., Hsueh A. Estrogens augment the stimulation of ovarian aromatase activity by FSH in cultured rat granulosa cells // J. Biol. Chem. — 1982. — Vol. 257. — P. 6077.
11. Caglar G.S., Asimakopoulos B., Nikolettos N. et al. Recombinant LH in ovarian stimulation // Reprod. Biomed. Online. — 2005. — Vol. 10, №6. — P. 774-785.
12. Chabab A. Follicular steroids in regulation to oocyte development and human ovarian stimulation protocols // Hum. Reprod. — 1986. — Vol. 1. — P. 449.
13. Filicori M. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsatile progesterone secretion // J. Clin. Invest. — 1984. — Vol. 37. — P. 638-647.
14. Ginther O.J., Wiltbank M.C., Fricke P.M. et al. Selection of the dominant follicle in cattle // Biol. Reprod. — 1996. — Vol. 55. — P. 1187-1194.
15. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses // Endocrine Reviews. — 1996. — Vol. 17. — P. 121-155.
16. Magoffin D.A., Gelety T.J., Magarely P.C., Filicori M., Flamigni C. Ovulation Induction: Basic Science and Clinical Advances. — Florida, USA, 1994. — P. 25-36.
17. Press M.F., Greene G.L. Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to the human progesterin receptor // Endocrinology. — 1988. — Vol. 122. — P. 1165.
18. Robertson W. Gonadotropin Isoforms. Facts and Future / Ed. J. Kahn. — Rome, 1997. — P. 53-60.

**Информация об авторах:** Болдонова Наталья Александровна — аспирант, e-mail: nata-doc-712@mail.ru; Друзинина Елена Борисовна — д.м.н., ассистент кафедры, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, 664079, Иркутск, м/р., Юбилейный, 100, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, кафедра перинатальной и репродуктивной медицины, Иркутская областная клиническая больница, Областной перинатальный центр, e-mail: ebdr@mail.ru

**Information about the Authors:** Boldonova Natalia Alexandrovna — graduate student, e-mail: nata-doc-712@mail.ru; Druzhinina Elena Borisovna — MD, PhD, DSc, assistant of department, Head of Department of IVF, 664079, Iubileiniy m/r., 100, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Department of perinatal and reproductive medicine, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: ebdr@mail.ru

## ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Татьяна Прокопьевна Бардымова<sup>1</sup>, Максим Викторович Мистяков<sup>2</sup>, Марина Витальевна Березина<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф.  
В.В. Шпрах; <sup>2</sup>Иркутская городская клиническая больница №8, гл. врач — к.э.н. Ж.В. Есева)

**Резюме.** Отмечается высокая распространенность сахарного диабета в большинстве стран. В последние годы высокий рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа наблюдается среди представителей азиатских национальностей. Показано, что сахарный диабет 2 типа в азиатской популяции чаще встречается в более молодом возрасте и при более низком индексе массы тела по сравнению с представителями европейской популяции. В обзоре представлены патогенетические механизмы сахарного диабета 2 типа с учетом этнических особенностей. Также описывается роль и значение адипокинов, факторов воспаления в развитии сахарного диабета 2 типа в разных этнических группах.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, этнические особенности, инсулинорезистентность, дисфункция  $\beta$ -клеток, адипокины.

## ETHNIC FEATURES OF PATHOGENETIC MECHANISMS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

T. P. Bardymova, M. V. Mistyakov, M. V. Berezina

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk Municipal clinical hospital №8, Russia)

**Summary.** High prevalence of Diabetes Mellitus type 2 is registered. In recent years, high growth of morbidity with Diabetes Mellitus type 2 is observed among representatives of the Asian nationality. Diabetes Mellitus type 2 in the Asian population is more common in younger age and with lower body mass index compared with people of European race. The review presents the pathogenetic mechanisms of diabetes mellitus type 2 taking into account the ethnic characteristics.

**Key words:** diabetes mellitus, insulin resistance, dysfunction of  $\beta$ -cells, adipokin.

Сахарный диабет (СД) во многих странах относится к наиболее важным неинфекционным заболеваниям. В последние годы число больных диабетом неуклонно растет в связи с увеличением продолжительности жизни населения, урбанизацией, распространенностью избыточного веса и ожирения, а также малоподвижного образа жизни [5]. По данным Международной диабетической федерации (IDF) число людей с диабетом во всем мире приближается к 382 миллиону, а к 2035 году, по прогнозу IDF, эта цифра достигнет 592 миллионов. Среди лидирующих причин смертности в большинстве развитых стран СД занимает четвертое место [15].

СД 2 типа представляет собой группу гетерогенных нарушений углеводного обмена. В настоящее время продолжается изучение основных патогенетических механизмов и этиологических факторов заболевания. Так, при СД 2 типа неоспоримым фактом считается одновременное присутствие двух основных дефектов: инсулинорезистентности и дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что и лежит в основе этиологической классификации нарушений углеводного обмена. Вместе с тем, СД 2 типа может быть как с преобладанием дефекта секреции инсулина, так и с преобладанием инсулинорезистентности [54].

Установлено, что у большинства больных СД 2 типа ухудшение чувствительности тканей к инсулину представляет собой наследуемый признак. В случаях, когда  $\beta$ -клетки не способны поддерживать достаточную гиперинсулинемию для преодоления инсулинорезистентности наблюдается развитие гипергликемии [4]. Эта цепочка событий характерна как при избыточном весе пациентов, так и для лиц с нормальной массой тела [42]. Инсулинорезистентность развивается параллельно или присоединяется постепенно к нарушению секреции инсулина. Такая модель патогенеза СД 2 типа встречается реже и в основном наблюдается у больных без ожирения. В свою очередь, для развития СД последовательность формирования нарушений (дисфункция  $\beta$ -клеток и инсулинорезистентность) не столь существенна, потому что развитие второго дефекта очевидно [1]. Остаточный уровень продукции инсулина  $\beta$ -клетками отражается на направлении терапевтического воздействия при СД 2 типа [14]. Моментом, который нельзя игнорировать, при лечении пациентов с СД 2 типа, является инсулинорезистентность. Под инсулинорези-

стентностью понимается нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин. Сами изменения проявляются не только на метаболическом уровне (обмен углеводов, белков и жиров), но сказываются также на процессах дифференцировки и пролиферации клеток. Инсулинорезистентность генетически оформилась в ходе эволюции в качестве механизма выживания в неблагоприятных условиях, связанных с чередованием периодов изобилия с периодами голода. Инсулинорезистентность, как компонент метаболического синдрома, тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поэтому для снижения риска развития сосудистых осложнений СД необходима не только нормализация показателей углеводного обмена, но и коррекция сопутствующих метаболических нарушений [3].

В настоящее время существуют разные методы количественной оценки действия инсулина: гиперинсулинемический эугликемический клэмп и структурные математические модели на основе внутривенного (FSIGTT) и орального (OSIG) глюкозотолерантного теста или определения глюкозы и инсулина натощак (с расчетом индексов, в том числе QUICKI, HOMA) [2].

СД имеет определенные этнические особенности, в связи с чем отдельные патогенетические механизмы продолжают изучаться. Так, многочисленные исследования показывают, что независимо от возраста, наличия ожирения среди жителей Южной Азии по сравнению с европейцами, негроидной или латиноамериканской расами наблюдается более низкая функциональная активность  $\beta$ -клеток (НОМА- $\beta$ ) на фоне повышенного показателя инсулинорезистентности (НОМА-IR) [37,13].

В британском проспективном исследовании — UKPDS принимали участие 5098 больных с впервые выявленным СД 2 типа, из них 82% — белых европейцев, 10% — выходцев из Южной Азии и 8% — афро-карибского происхождения. Анализ результатов UKPDS показал, что функциональная активность  $\beta$ -клеток (НОМА- $\beta$ ) была лучше у азиат и ниже в группе больных СД 2 типа афро-карибского происхождения, однако чувствительность к инсулину (НОМА-IR) имела обратную зависимость [49]. Также было установлено, что инсулин-секреторные дефекты преобладали у родственников-белых европейцев, в то время как инсулинорезистентность преобладали у родственников больных СД 2 типа южно-азиатского происхождения [18].

Аналогичные результаты были получены в исследовании, в котором глюкозотолерантный тест проводился 260 выходцам из Южной Азии среднего возраста с разной степенью толерантности к глюкозе. Авторы обнаружили, что нарушенная толерантность к глюкозе не связана со значительным дефектом секреции инсулина, а инсулинорезистентность имела место на ранних стадиях нарушения толерантности к глюкозе и скорее всего предшествовала дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [46]. В другом исследовании было установлено, что у мужчин азиатского происхождения базальная секреция инсулина  $\beta$ -клетками увеличена на ~30% по сравнению с белыми европейскими мужчинами [39]. Имеются сведения о том, что степень дисфункции  $\beta$ -клеток не является основной причиной СД 2 типа и у народов Южной Азии и первичным звеном в формировании СД 2 типа в отличие от других популяций, в том числе афро-карибского происхождения [49]. Проведенные исследования показывают, что выходцы из Южной Азии имеют более высокие концентрации инсулина натощак по сравнению с другими этническими группами независимо от возраста, пола и наличия ожирения, что свидетельствует о более высокой инсулинорезистентности в этой популяции [49,10]. Подобные показатели инсулина натощак выявлены у новорожденных и детей из Южной Азии [53]. Также была показана низкая чувствительность к инсулину у выходцев из Южной Азии, не зависимо от возраста и ИМТ по сравнению с другими этническими группами [10,36]. В исследовании с проведением ОГТТ выходцам из Азии была установлена нормальная реакция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы по сравнению с другими этническими группами [10,32].

Bakker и соавт. выявили нарушение окисления жирных кислот в скелетных мышцах и жировой ткани у выходцев из Южной Азии по сравнению с лицами европеоидной расы. Эти нарушения могут способствовать повышению внутриклеточного отложения жира и развитию инсулинорезистентности [27]. Инсулинорезистентность и СД 2 типа развиваются у выходцев из Южной Азии при более низких диапазонах ИМТ, чем среди белых европейцев. Эквивалентная заболеваемость СД 2 типа наблюдается при ИМТ 24 кг/м<sup>2</sup> в Южной Азии по сравнению с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> у белых европейцев [12]. L.J. Gray и соавт. показали эквивалентный уровень дисгликемии на уровне ИМТ 22,6 кг/м<sup>2</sup> у мужчин из Южной Азии, по сравнению с ИМТ 30,0 кг/м<sup>2</sup> у белых мужчин-европейцев [22].

Обращает внимание исследование, включающее 4600 детей 9-10-летнего возраста южно-азиатского, афро-карибского и европейского происхождения, в котором показано, что дети из Южной Азии были более подвержены ожирению с выраженной положительной ассоциацией между НОМА-IR и степенью ожирения [37]. Можно предполагать, что выходцы из Южной Азии имеют более высокий процент жира при сопоставимых уровнях ИМТ по сравнению с белыми европейцами, поэтому предложен термин «метаболическое ожирение» [10,44]. Таким образом, выходцы из Южной Азии напоминают индейцев Пима, для которых инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются типичными уже с самого раннего возраста [28]. Увеличение общей массы жира и неблагоприятная картина распределения жировой ткани способствуют более высокому риску СД 2 типа у народов Южной Азии. Этнические особенности значений ИМТ могут использоваться для оценки риска диабета в разных популяциях.

СД 2 типа рассматривается, как полигенное заболевание, включающее полиморфизм нескольких генов с высоким уровнем влияния факторов окружающей среды [41]. Гены-кандидаты, связанные с СД 2 типа, были обнаружены у белых европейцев. Однако, известные варианты генов имеют ограниченное влияние на риск СД. При наличии двух копий аллелей, ассоциированных с риском возникновения СД 2, этот риск приблизительно

но в два раза выше по сравнению с лицами, не имеющих таких копий [31].

Большинство локусов, обнаруженных у белых европейцев, были изучены в исследованиях с участием представителей южно-азиатских регионов. Были обнаружены отдельные различия, хотя и непостоянного характера, между этническими группами [43,11]. Мета-анализ, проведенный Kodama и соавт, продемонстрировал, что генетический фон африканцев и азиатов делает их более восприимчивыми к СД, чем европейцев [25].

До настоящего времени не найдены важные генетические различия между белыми европейцами и выходцами из Южной Азии. Интересно, что большинство локусов, связанных с СД 2 типа, имеют нарушение функции  $\beta$ -клеток и секреции инсулина, что, в свою очередь, не является основными дефектами в нарушении гомеостаза глюкозы у населения Южной Азии. Высокий процент выходцев из Южной Азии имеют отягощенный семейный анамнез по СД 2 типа, предрасполагающий к повышенной распространенности СД 2 типа и инсулинорезистентности в этнической группе [55]. Факторы образа жизни как диета и физические упражнения, безусловно, играют роль в инсулинорезистентности среди белых европейцев, их значимость у других этносов имеет отличия. Это подтверждается тем фактом, что увеличенный риск СД 2 типа имеют как население Южной Азии, так мигранты из этого региона, несмотря на различия в образе жизни. Таким образом, выходцы из Южной Азии, возможно, имеют высокую вероятность развития СД 2 типа в одинаковых условиях окружающей среды по сравнению с другими этносами [33,34,32].

Кроме того, продолжается изучение негативного влияния различных видов жировой ткани на чувствительность к инсулину [48]. Так M.A. Vanerji и др. показали, что у выходцев из Южной Азии инсулинорезистентность коррелировала с висцеральной жировой тканью, а не с подкожно-жировой [10]. Другие исследования также подтвердили ассоциацию висцеральной жировой ткани с СД и сердечно-сосудистыми факторами риска в Южной Азии [23,8]. Однако ряд исследований продемонстрировали среди жителей Южной Азии положительную корреляцию инсулинорезистентности с абдоминальной подкожно-жировой тканью [19]. Следует отметить отсутствие в этих исследованиях различий между поверхностной подкожно-жировой клетчаткой и глубокой подкожно-жировой клетчаткой. Считается, что увеличение глубокой подкожно-жировой клетчатки связано с метаболическими нарушениями [48]. Исследования, показывающие, что выходцы из Южной Азии имеют более высокие уровни глубокой подкожно-жировой клетчатки и более низкие или аналогичные уровни поверхностной подкожно-жировой клетчатки по сравнению с белыми европейцами, подтверждают эту гипотезу [7,26].

Таким образом, выходцы из Южной Азии имеют более высокие уровни общей жировой массы, чем белые европейцы, причем жир депонируется в висцеральных и глубоких подкожных пространствах и соотносится с инсулинорезистентностью. Это может быть обусловлено метаболическими характеристиками адипоцитов в жировой ткани. Однако, не только количество и распределение жира в организме отличаются у выходцев Южной Азии и белых европейцев. Было высказано предположение, что выходцы из Южной Азии имеют отклонения в функции адипоцитов, которые служат буфером для ежедневно поступающего жира. Если адипоциты перегружены при ожирении, то они становятся дисфункциональными и возможность хранения липидов уменьшается [21].

В исследовании Abate и соавт. показано, что выходцы из Южной Азии без диабета по сравнению с белыми европейцами имели более высокие уровни свободных жирных кислот натощак из-за дисфункции адипоцитов даже на фоне поправки по содержанию жира в организме [6]. Показано, что у азиатов концентрация сво-

бодных жирных кислот в плазме не снижалась под действием гиперинсулинемии, индуцированной тестом толерантности к глюкозе. Это свидетельствует о том, что у здоровых азиатов, инсулин не способен ингибировать липолиз, что способствует увеличению уровня свободных жирных кислот и может играть роль в развитии СД 2 типа. Помимо этого, у выходцев из Южной Азии значительно увеличен размер подкожных адипоцитов, которые не способны нормально функционировать [7]. Вероятно, у лиц без СД это обуславливает ассоциацию с инсулинорезистентностью независимо от ИМТ, что может служить независимым предиктором развития СД 2 типа [51]. Кроме того, Balakrishnan и соавт. показали, что выходцы из Южной Азии имели большую долю гипертрофированных адипоцитов и более высокое отношение малых и больших адипоцитов, что свидетельствует о дефекте в созревании жировой ткани и приводит к снижению емкости триглицеридов [9]. В недавнем исследовании A. Munozu нормогликемических юношей из Южной Азии продемонстрирована повышенная экспрессия COL6A3 в подкожной жировой клетчатке, способствующая снижению созревания адипоцитов [35].

Белая жировая ткань не только имеет функцию депонирования свободных жирных кислот, но и секретирует вещества, называемые адипокинами. Установлена связь лептина и адипонектина с инсулинорезистентностью и СД 2 типа. Так, уровень адипонектина уменьшается при ожирении, инсулинорезистентности и СД 2 типа [52]. Адипонектин, как полагают, повышает чувствительность к инсулину, оказывает антиатерогенное и противовоспалительное действие [20]. У выходцев из Южной Азии наблюдались более низкие уровни адипонектина по сравнению с белыми европейцами [35]. Кроме того, более низкие уровни адипонектина были обнаружены у азиатов с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 типа по сравнению с азиатами с нормальной толерантностью к глюкозе [50]. Низкие уровни адипонектина рассматривались в качестве независимого предиктора развития СД 2 типа у выходцев из Южной Азии [46]. В свою очередь, в другом исследовании не показано связи между уровнем адипонектина и чувствительностью к инсулину в азиатской группе [30].

В отличие от адипонектина лептин играет важную роль в приеме пищи, расходе энергии и метаболизме глюкозы. Лептин имеет глюкозо- и инсулинснижающий, а также и инсулин-сенситизирующий эффект. Лептин положительно коррелирует с уровнем инсулина в плазме, ИМТ и содержанием жира в организме, ожирение может отражать резистентность к лептину [24]. В ряде исследований продемонстрировано увеличение плазменных уровней лептина среди выходцев из Южной Азии по сравнению с белыми европейцами независимо от общего или абдоминального ожирения

[39,6]. Было установлено, что уровень лептина коррелирует с подкожно-жировой клетчаткой, а не с висцеральной жировой тканью [10]. Кроме того, в исследовании Webb и соавт. корреляции между уровнем лептина и инсулинорезистентностью у выходцев из Южной Азии не показано [50].

Дисфункциональная жировая ткань производит также провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), что способствует состоянию хронического воспаления. Можно предположить, что активация провоспалительных путей, например, в мышцах, печени и жировой ткани приводит к инсулинорезистентности путем ингибирования инсулинового сигнального каскада [16,40]. Женщины среднего возраста из Южной Азии имели значительно более высокие уровни ИЛ-6, чем белые женщины. Однако разница в уровне ИЛ-6 среди этнических групп мужчин не была обнаружена [38]. Тем не менее, у молодых мужчин из Южной Азии были обнаружены более высокие уровни ИЛ-6 по сравнению с белыми европейцами [39]. В исследовании было выявлено повышение уровня ФНО- $\alpha$ , но разница исчезла после поправки на чувствительность к инсулину. Вместе с тем, по сравнению с белыми европейцами, исследования показали высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) у выходцев из Южной Азии, что также предполагает наличие воспаления [17]. Основным местом образования СРБ является печень, а не жировая ткань. Известно, что кровь из висцерального жира собирается по портальной системе в печень, а производство СРБ индуцируется цитокинами, в том числе ИЛ-6 [16]. У выходцев из Южной Азии масса висцерального жира положительно коррелировала с уровнем С-реактивного белка независимо от наличия общего ожирения и ассоциировалась с уровнем инсулина натощак и через 2 часа при проведении теста толерантности к глюкозе [17].

Таким образом, дисфункциональная жировая ткань и воспаление, скорее всего, способствуют развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа у представительниц Азии. Однако трудно определить первопричину: дисфункция адипоцитов приводит к нарушениям в сигнальном пути инсулина, или наоборот: нарушение сигналов инсулина к дисфункции адипоцитов. Abate и соавт. предположили, что инициатором этого порочного круга служит инсулинорезистентность, что приводит к дисфункции жировой ткани и повышает секрецию СЖК и адипокинов [6]. В свою очередь, высокие уровни циркулирующих СЖК могут усугубить инсулинорезистентность путем отложения ТГ в не жировой ткани [47]. Продолжаются исследования, направленные на этнические особенности при СД, которые помогут в раскрытии механизмов заболевания и в дифференцированном выборе терапевтических мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — №7. — С. 15-18.
2. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. Клинические, генетические и метаболические особенности сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2013. — №4. — С. 6-10.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. — М.: МИА, 2011. — 801 с.
4. 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.
5. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Рудакова О.Г. и др. Распространенность сахарного диабета 2 типа и его осложнений среди населения Московской области // Сахарный диабет. — 2012. — №4. — С. 115-122.
6. Abate N., Chandalia M., Snell P.G. Adipose tissue metabolites and insulin resistance in nondiabetic Asian Indian men // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P.2750-2755.
7. Anand M.A., Tarnopolsky S.S. Adipocyte hypertrophy, fatty liver and metabolic risk factors in South Asians: the Molecular Study of Health and Risk in Ethnic Groups (mol-SHARE) // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6. — P.e22112.
8. Anjana M., Sandeep S., Deepa R. Visceral and central abdominal fat and anthropometry in relation to diabetes in Asian Indians // Diabetes Care. — 2004. — N 27. — P. 2948-2953.
9. Balakrishnan P., Grundy S.M., Islam A. et al. Influence of upper and lower body adipose tissue on insulin sensitivity in South Asian men // J. Invest. Med. — 2012. — Vol. 60. — P. 999-1004.
10. Banerji M.A., Faridi N., Athuri R. et al. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P.137-144.

11. Chauhan G S.C. Impact of common variants of PARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59. — P. 2068-2074.
12. Chiu M. A.P. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34. — P. 1741-1748.
13. Corella D., Qi L., Tai E.T. Perilipin Gene Variation Determines Higher Susceptibility to Insulin Resistance in Asian Women When Consuming a High-Saturated Fat, Low-Carbohydrate Diet // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 1313-1319.
14. DeFronzo R.A., Bonadonna R.C., Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A Balanced Overview // *Diabetes Care*. — 1992. — Vol. 15. — P.318-368.
15. DIABETES ATLAS // IDF 6th edition Diabetes Atlas: [сайт]. [2013]. URL: [http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance\(дата\\_обращения:30.05.2014\)](http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance(дата_обращения:30.05.2014)).
16. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease // *Nat. Rev. Immunol.* — 2011. — Vol. 11. — P.98-107.
17. Forouhi N.G., Sattar N., McKeigue P.M. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians // *Int. J. Obes.* — 2001. — N25. — P. 1327-1331.
18. Gelding S.V., Andres C., Nithithyanathan R., et al. Increased secretion of 32, 33 split proinsulin after intravenous glucose in glucose-tolerant first-degree relatives of patients with non-insulin dependent diabetes of European, but not Asian, origin // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 42. — P.255-264.
19. Goel K., Misra A., Vikram N.K. Subcutaneous abdominal adipose tissue is associated with the metabolic syndrome in Asian Indians independent of intra-abdominal and total body fat // *Heart*. — 2010. — Vol. 96. — P.579-583.
20. Goldstein B.J., Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P.2563-2568.
21. Goossens G.H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance // *Physiol. Behav.* — 2008. — Vol. 94. — P. 206-218.
22. Gray L.J., Yates T., Davies M.J. et al. Defining obesity cut-off points for migrant South Asians // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 6. — P.e26464.
23. Indulekha K., Anjana R.M., Surendar J., Mohan V. Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113) // *Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 44. — P.281-287.
24. Jazet I.M., Pijl H., Meinders A.E. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance // *Neth. J. Med.* — 2003. — Vol. 61. — P.194-212.
25. Kodama K., Tojjar D., Yamada S., et al. Ethnic Differences in the Relationship between Insulin Sensitivity and Insulin Response: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care*. 2013. — Vol. 36. — P.1789-1796.
26. Kohli S., Sniderman A.D. Ethnic-specific differences in abdominal subcutaneous adipose tissue compartments // *Obesity*. — 2010. — Vol. 18. — P.2177-2183.
27. Leontine E.H., Bakker L.D. A 5-Day High-Fat, High-Calorie Diet Impairs Insulin Sensitivity in Healthy, Young South Asian Men but Not in Caucasian Men // *Diabetes*. — 2014. — Vol. 63. — P. 248-258.
28. Lillioja S., Mott D.M., Spraul M. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 1988-1992.
29. Lovegrove J.A., Lovegrove S.S., Lesauvage S.V. Moderate fish-oil supplementation reverses low-platelet, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid status and reduces plasma triacylglycerol concentrations in British Indo-Asians // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79. — P. 974-982.
30. Martin M., Palaniapan L.P., Kwan A.C. Ethnic differences in the relationship between adiponectin and insulin sensitivity in South Asian and Caucasian women // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31. — P.798-801.
31. McCarthy M.I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 2339-2350.
32. McKeigue P.M., Marmot M.G., Syndercombe Court Y.D. Diabetes, hyperinsulinaemia, and coronary risk factors in Bangladeshi in east London // *Br. Heart J.* — 1988. — Vol. 60. — P. 390-396.
33. Miller G.J., Kotecha S., Wilkinson W.H. Dietary and other characteristics relevant for coronary heart disease in men of Indian, West Indian and European descent in London // *Atherosclerosis*. — 1988. — Vol. 70. — P.63-72.
34. Misra A., Khurana L., Isharwal S., et al. South Asian diets and insulin resistance // *British J. Nutr.* — 2009. — Vol. 101. — P.465-473.
35. Munoz A., Abate N., Chandalia M. Adipose tissue collagen and inflammation in nonobese Asian Indian men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — P.1360-1363.
36. Nair K.S., Bigelow M.L., Asmann Y.W. et al. Asian Indians have enhanced skeletal muscle mitochondrial capacity to produce ATP in association with severe insulin resistance // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57. — P. 1166-1175.
37. Nightingale C.M., Rudnicka A.R., Owen C.G. Influence of Adiposity on Insulin Resistance and Glycemia Markers Among U.K. Children of South Asian, Black African-Caribbean, and White European Origin: Child Heart and Health Study in England // *Diabetes Care*. — Vol. 36. — P. 1712-1719.
38. Peters M.J., Ghouri N., McKeigue P. Circulating IL-6 concentrations and associated anthropometric and metabolic parameters in South Asian men and women in comparison to European whites // *Cytokine*. — 2013. — Vol. 61. — P.29-32.
39. Petersen K.F., Dufour S., Feng J. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men // *PNAS*. — 2006. — Vol. 103. — P.18273-18277.
40. Plomgaard P., Bouzakri K., Krogh-Madsen R. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 2939-2945.
41. Radha V., Kanthimathi S., Mohan V. Genetic predisposition to type 2 diabetes among Asian Indians // *Indian J. Med. Res.* — 2007. — N 125. — P. 259-274.
42. Reaven G.M. Role of Insulin Resistance in Human Disease // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 12. — P.1595-1607.
43. Rees S.D., Hydrie M.Z., Shera A.S. Replication of 13 genome-wide association (GWA)-validated risk variants for type 2 diabetes in Pakistani populations // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54. — P.1368-1374.
44. Rush E.C., Freitas I., Plank L.D. Body size, body composition and fat distribution: comparative analysis of European, Maori, Pacific Island and Asian Indian adults // *British J. Nutr.* — 2009. — Vol. 102. — P.632-641.
45. Snehalatha C., Mukesh B., Simon M. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 3226-3229.
46. Snehalatha C., Satyavani K., Sivasankari S., et al. Insulin secretion and action in different stages of glucose tolerance in Asian Indians // *Diabetic Med.* — 1999. — Vol. 16. — P.408-414.
47. Snel M., Jonker J.T., Schoones J. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions // *Int. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 2012. — P.983814.
48. Sniderman A.D. Why might South Asians be so susceptible to central obesity and its atherogenic consequences? The adipose tissue overflow hypothesis // *Int. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 36. — P.220-225.
49. UK Prospective Diabetes Study Group 1994. UK Prospective Diabetes Study XII: differences between Asian, Afro-Caribbean and white Caucasian type 2 diabetic patients at diagnosis of diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. // *Diabetic Med.* — 1994. — Vol. 11. — P.670-677.
50. Webb D.R., Khunti K., Chatterjee S. Adipocytokine associations with insulin resistance in British South Asians // *J.*

Diabetes Res. — 2013. — Vol. 2013. — P. 7.

51. Weyer C., Foley J.E., Bogardus C., Tataranni P.A. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance // *Diabetologia*. — 2000. — Vol. 43. — P.1498-1506.

52. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P.1930-1935.

53. Whincup P.H., Gilg J.A., Owen C.G., et al. British South

Asians aged 13-16 years have higher fasting glucose and insulin levels than Europeans // *Diabetic Med.* — 2005. — Vol. 22. — P.1275-1277.

54. World Health Organization, "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus". — Geneva, 1999.

55. Yajnik C.S., Janipalli C.S., Bhaskar S., et al. FTO gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52. — P.247-252.

## REFERENCES

1. Berezina M.V., Mikhaleva O.G., Bardymova T.P. The obesity: mechanisms of development // *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*. — 2012. — Vol. 114. №7. — P.15-18. (in Russian).

2. Dedov I.I., Kolesnikova L.I., Bardymova T.P., et al. The clinical, genetic and metabolic features of diabetes // *Sakharny Diabet.* — 2006. — №3. — P. 2-5. (in Russian).

3. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes melitus. — Moscow: Moskovskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. — 801 p. (in Russian).

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

5. Sunstov Y.I., Bolotskaya L.L., Rudakova O.G. et al. The prevalence of type 2 diabetes and complications in Moscow region population // *Diabetes melitus*. — 2013. — №4. — P. 6-10. (in Russian).

6. Abate N., Chandalia M., Snell P.G. Adipose tissue metabolites and insulin resistance in nondiabetic Asian Indian men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P.2750-2755.

7. Anand M.A., Tarnopolsky S.S. Adipocyte hypertrophy, fatty liver and metabolic risk factors in South Asians: the Molecular Study of Health and Risk in Ethnic Groups (mol-SHARE) // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 6. — P.e22112.

8. Anjana M., Sandeep S., Deepa R. Visceral and central abdominal fat and anthropometry in relation to diabetes in Asian Indians // *Diabetes Care*. — 2004. — N 27. — P. 2948-2953.

9. Balakrishnan P., Grundy S.M., Islam A. et al. Influence of upper and lower body adipose tissue on insulin sensitivity in South Asian men // *J. Invest. Med.* — 2012. — Vol. 60. — P. 999-1004.

10. Banerji M.A., Faridi N., Atluri R. et al. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P.137-144.

11. Chauhan G S.C. Impact of common variants of PARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59. — P. 2068-2074.

12. Chiu M. A.P. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34. — P. 1741-1748.

13. Corella D., Qi L., Tai E.T. Perilipin Gene Variation Determines Higher Susceptibility to Insulin Resistance in Asian Women When Consuming a High-Saturated Fat, Low-Carbohydrate Diet // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 1313-1319.

14. DeFronzo R.A., Bonadonna R.C., Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A Balanced Overview // *Diabetes Care*. — 1992. — Vol. 15. — P.318-368.

15. DIABETES ATLAS // IDF 6th edition Diabetes Atlas: [сайт]. [2013]. URL: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance> (дата обращения: 30.05.2014).

16. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease // *Nat. Rev. Immunol.* — 2011. — Vol. 11. — P.98-107.

17. Forouhi N.G., Sattar N., McKeigue P.M. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians // *Int. J. Obes.* — 2001. — N25. — P. 1327-1331.

18. Gelding S.V., Andres C., Niththyananthan R., et al. Increased

secretion of 32, 33 split proinsulin after intravenous glucose in glucose-tolerant first-degree relatives of patients with non-insulin dependent diabetes of European, but not Asian, origin // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 42. — P.255-264.

19. Goel K., Misra A., Vikram N.K. Subcutaneous abdominal adipose tissue is associated with the metabolic syndrome in Asian Indians independent of intra-abdominal and total body fat // *Heart*. — 2010. — Vol. 96. — P.579-583.

20. Goldstein B.J., Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P.2563-2568.

21. Goossens G.H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance // *Physiol. Behav.* — 2008. — Vol. 94. — P. 206-218.

22. Gray L.J., Yates T., Devies M.J. et al. Defining obesity cut-off points for migrant South Asians // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 6. — P.e26464.

23. Indulekha K., Anjana R.M., Surendar J., Mohan V. Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113) // *Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 44. — P.281-287.

24. Jazet I.M., Pijl H., Meinders A.E. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance // *Neth. J. Med.* — 2003. — Vol. 61. — P.194-212.

25. Kodama K., Tojjar D., Yamada S., et al. Ethnic Differences in the Relationship between Insulin Sensitivity and Insulin Response: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care*. 2013. — Vol. 36. — P.1789-1796.

26. Kohli S., Sniderman A.D. Ethnic-specific differences in abdominal subcutaneous adipose tissue compartments // *Obesity*. — 2010. — Vol. 18. — P.2177-2183.

27. Leontine E.H., Bakker L.D. A 5-Day High-Fat, High-Calorie Diet Impairs Insulin Sensitivity in Healthy, Young South Asian Men but Not in Caucasian Men // *Diabetes*. — 2014. — Vol. 63. — P. 248-258.

28. Lillioja S., Mott D.M., Spraul M. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 1988-1992.

29. Lovegrove J.A., Lovegrove S.S., Lesauvage S.V. Moderate fish-oil supplementation reverses low-platelet, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid status and reduces plasma triacylglycerol concentrations in British Indo-Asians // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79. — P. 974-982.

30. Martin M., Palaniapan L.P., Kwan A.C. Ethnic differences in the relationship between adiponectin and insulin sensitivity in South Asian and Caucasian women // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31. — P.798-801.

31. McCarthy M.I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 2339-2350.

32. McKeigue P.M., Marmot M.G., Syndercombe Court Y.D. Diabetes, hyperinsulinaemia, and coronary risk factors in Bangladeshis in east London // *Br. Heart J.* — 1988. — Vol. 60. — P. 390-396.

33. Miller G.J., Kotecha S., Wilkinson W.H. Dietary and other characteristics relevant for coronary heart disease in men of Indian, West Indian and European descent in

- London // *Atherosclerosis*. — 1988. — Vol. 70. — P.63-72.
34. Misra A., Khurana L., Isharwal S., et al. South Asian diets and insulin resistance // *British J. Nutr.* — 2009. — Vol. 101. — P.465-473.
35. Munoz A., Abate N., Chandalia M. Adipose tissue collagen and inflammation in nonobese Asian Indian men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — P.1360-1363.
36. Nair K.S., Bigelow M.L., Asmann Y.W. et al. Asian Indians have enhanced skeletal muscle mitochondrial capacity to produce ATP in association with severe insulin resistance // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57. — P. 1166-1175.
37. Nightingale C.M., Rudnicka A.R., Owen C.G. Influence of Adiposity on Insulin Resistance and Glycemia Markers Among U.K. Children of South Asian, Black African-Caribbean, and White European Origin: Child Heart and Health Study in England // *Diabetes Care*. — Vol. 36. — P. 1712-1719.
38. Peters M.J., Ghouri N., McKeigue P. Circulating IL-6 concentrations and associated anthropometric and metabolic parameters in South Asian men and women in comparison to European whites // *Cytokine*. — 2013. — Vol. 61. — P.29-32.
39. Petersen K.F., Dufour S., Feng J. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men // *PNAS*. — 2006. — Vol. 103. — P.18273-18277.
40. Plomgaard P., Bouzakri K., Krogh-Madsen R. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 2939-2945.
41. Radha V., Kanthimathi S., Mohan V. Genetic predisposition to type 2 diabetes among Asian Indians // *Indian J. Med. Res.* — 2007. — N 125. — P. 259-274.
42. Reaven G.M. Role of Insulin Resistance in Human Disease // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 12. — P.1595-1607.
43. Rees S.D., Hydrie M.Z., Shera A.S. Replication of 13 genome-wide association (GWA)-validated risk variants for type 2 diabetes in Pakistani populations // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54. — P.1368-1374.
44. Rush E.C., Freitas I., Plank L.D. Body size, body composition and fat distribution: comparative analysis of European, Maori, Pacific Island and Asian Indian adults // *British J. Nutr.* — 2009. — Vol. 102. — P.632-641.
45. Snehalatha C., Mukesh B., Simon M. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 3226-3229.
46. Snehalatha C., Satyavani K., Sivasankari S., et al. Insulin secretion and action in different stages of glucose tolerance in Asian Indians // *Diabetic Med.* — 1999. — Vol. 16. — P.408-414.
47. Snel M., Jonker J.T., Schoones J. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions // *Int. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 2012. — P.983814.
48. Sniderman A.D. Why might South Asians be so susceptible to central obesity and its atherogenic consequences? The adipose tissue overflow hypothesis // *Int. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 36. — P.220-225.
49. UK Prospective Diabetes Study Group 1994. UK Prospective Diabetes Study XII: differences between Asian, Afro-Caribbean and white Caucasian type 2 diabetic patients at diagnosis of diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. // *Diabetic Med.* — 1994. — Vol. 11. — P.670-677.
50. Webb D.R., Khunti K., Chatterjee S. Adipocytokine associations with insulin resistance in British South Asians // *J. Diabet Res.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 7.
51. Weyer C., Foley J.E., Bogardus C., Tataranni P.A. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance // *Diabetologia*. — 2000. — Vol. 43. — P.1498-1506.
52. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P.1930-1935.
53. Whincup P.H., Gilg J.A., Owen C.G., et al. British South Asians aged 13-16 years have higher fasting glucose and insulin levels than Europeans // *Diabetic Med.* — 2005. — Vol. 22. — P.1275-1277.
54. World Health Organization, "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus". — Geneva, 1999.
55. Yajnik C.S., Janipalli C.S., Bhaskar S., et al. FTO gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52. — P.247-252.

**Информация об авторах:** Бардымова Татьяна Прокопьевна — заведующая кафедрой, д.м.н., профессор, 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, e-mail: igiuv.endo@mail.ru; Мистяков Максим Викторович — заведующий эндокринологическим отделением, e-mail: mrdrx@front.ru; Березина Марина Витальевна — ассистент кафедры, Михалева Оксана Григорьевна — доцент кафедры, к.м.н.

**Information About the Authors:** Bardymova Tatyana P. — MD, PhD, Professor, Head of Department; 664049, Yubileinyi, 100, e-mail: igiuv.endo@mail.ru; Mistyakov Maksim V. — Head of Department endocrinology, e-mail: mrdrx@front.ru; Berezina Marina V. — Associate Prof. of Department; Mikhaleva Oksana G. — MD, PhD, Associate Prof. of Department.



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЗАГАЙНОВ А.С., ЗУБКОВ Р.А., ДВОРНИЧЕНКО В.В., ГОЛОДНИКОВ М.А., ГОРБАНЁВА О.А. — 2014  
УДК: 616.345/.351-006.6-06:616.36-006.6

### КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Александр Сергеевич Загайнов<sup>1</sup>, Роман Александрович Зубков<sup>2</sup>, Виктория Владимировна Дворниченко<sup>1</sup>,  
Михаил Андреевич Голодников<sup>1</sup>, Оксана Александровна Горбанёва<sup>1</sup>

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

**Резюме.** Для лечения колоректального рака с метастазами в печень, носящими синхронный и билобарный характер предложена схема комплексного лечения. Предложено проводить лечение таких пациентов в несколько этапов. Вначале выполняется резекция толстой кишки с первичной опухолью и резекция печени со стороны наибольшего поражения. Проводится радиочастотная абляция метастазов в остающейся доле печени и химиоэмболизация воротной вены. Через 1 месяц после операции назначается 4 курса системной химиотерапии. В заключение всем пациентам выполняется химиоэмболизация печеночной артерии. За период с 2009 по 2012 годы в ГБУЗ Областной онкологический диспансер по схеме пролечено 32 пациента с раком толстой и прямой кишки и метастазами в печени. При оценке отдалённых результатов медиана выживаемости составила 21,3±2,4 мес.

**Ключевые слова:** метастатический колоректальный рак, резекция печени, радиочастотная абляция, химиоэмболизация, адъювантная химиотерапия.

### COMPLEX TREATMENT OF THE COLORECTAL CANCER WITH METASTATIC DAMAGE OF THE LIVER

A.S. Zagainov<sup>1</sup>, R.A. Zubkov<sup>2</sup>, V.V. Dvornichenko<sup>1,2</sup>, M.A. Golodnikov<sup>1</sup>, O.A. Gorbanyova<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** To treat colorectal cancer with metastases in the liver, having synchronous and bilobar character the complex treatment is offered. It is offered to treat such patients in several stages. In the beginning the resection of a thick gut with primary tumor and a liver resection are carried out from the side of greatest defeat. The radio-frequency ablation of metastases in a remaining lobe of a liver and a chemoembolization of a portal vein are carried out. In 1 month after the operation 4 courses of systemic chemotherapy are prescribed. In summary to all the patients the chemoembolization of a hepatic artery is carried out. From 2009 for 2012 in the Regional oncological clinic 32 patients with a colorectal cancer and metastases in a liver have been treated according to the scheme. The estimation of the remote results showed that median survival amounted to 21.3±2.4 months.

**Key words:** metastatic colorectal cancer, liver resection, radio-frequency ablation, chemoembolization, adjuvant chemotherapy.

Колоректальный рак традиционно занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости. Часто заболевание диагностируется в поздних сроках, при наличии отдалённых метастазов. Метастатическое поражение печени при колоректальном раке наблюдается в 50-60% случаев [3, 11]. Выполнение резекции печени значимо увеличивает отдалённую выживаемость в этой группе больных. По опубликованным в 2006 году Т.А. Aloia данным при резекции печени, по поводу метастазов колоректального рака, удается добиться 5-летней выживаемости у 71% пациентов [2]. Однако эти данные получены у пациентов с солитарными метастазами. При поражении обеих долей печени прогноз становится значительно хуже. В 1988 году К.С. Hughes были опубликованы данные многоцентрового исследования, при анализе которого были определены факторы неблагоприятного прогноза [6]. К ним отнесли синхронный характер и количество метастазов, поражение лимфоузлов брыжейки. В 1997 году Y. Fong доложили о результатах лечения 456 пациентов. Авторы оценили факторы прогноза рецидива заболевания и отнесли к ним синхронный характер метастазов, их количество и размеры [5]. Сотрудниками из National Taiwan University Hospital в 2007 году был проведен статистический анализ результатов лечения 155 пациентов за период с 1995 по 2004 годы [7]. Общая 5-летняя выживаемость значительно ниже в группе с билобарным метастатическим поражением. По нашим данным при проведении паллиативной системной химиотерапии 1 год переживают лишь 14,7% больных, средняя продолжительность жизни составляет 7,9±1,8 месяцев.

Можно сказать, что на современном этапе развития онкологии на передний план выходит проблема лечения пациентов имеющих неблагоприятные прогностические факторы, поиск путей повышения радикальности операции при метастазах поражающих обе доли печени, а также сочетание хирургического лечения с другими методами.

Таким образом, целью исследования мы обозначили изучение результатов комплексного лечения колоректального рака с метастазами в печень, носящими синхронный и билобарный характер.

### Материалы и методы

В 2009 для лечения пациентов имеющих сочетание неблагоприятных факторов прогноза предложена стратегия этапного комплексного лечения. К неблагоприятным прогностическим факторам отнесли наличие метастазов в печени на этапе диагностики первичной опухоли, количество метастазов более 3, локализацию метастазов в обеих долях печени и поражение метастазами регионарных лимфатических узлов толстой кишки.

Суть предложенного лечебного алгоритма заключается в том, что первым этапом выполняется хирургическое лечение. Проводится резекция толстой кишки с регионарным лимфатическим коллектором и резекция печени со стороны наибольшего поражения и наиболее крупных очагов. Также во время операции проводим радиочастотную абляцию метастазов в остающейся печени с целью снижения остающейся опухолевой массы. Потом выделяем воротную вену и пункционно вводим раствор липиодола с доксорубицином, воздействуя

Таблица 1

Структура выполненных хирургических вмешательств

Лечебная манипуляция	Число наблюдений, абс.
Резекция толстой кишки + гемигепатэктомия + радиочастотная абляция метастазов в печени + химиоэмболизация воротной вены.	14
Резекция толстой кишки + сегментэктомия или бисегментэктомия + радиочастотная абляция метастазов в печени + химиоэмболизация воротной вены.	14
Резекция толстой кишки + атипичная резекция печени + радиочастотная абляция метастазов в печени + химиоэмболизация воротной вены.	4
Итого	32

на микрометастазы в портальном кровотоке. Второй этап лечения заключался в том, что после проведения реабилитационных мероприятий через 1 месяц после операции назначали 4 курса системной химиотерапии включавшей назначение лейковорина, 5-фторурацила и иринотеркана. Её целью было воздействие на внепечёночные метастазы. Заключительным этапом всем пациентам выполнялась химиоэмболизация печеночной артерии смесью липиодола с цитостатическим препаратом доксорубицином.

За период с 2009 по 2012 годы в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» по предложенной схеме пролечено 32 пациента, имевших рак толстой и прямой кишки с метастазами в печени. Мужчин было 17, женщин — 15. Средний возраст больных составил 59,2±6,3 лет.

До начала лечения локализация опухоли в толстой кишке устанавливалась при проведении фиброколоноскопии и ирригоскопии. Факт наличия метастазов в печени выявлялся при проведении ультразвукового исследования, количество и локализация метастазов уточнялись путем выполнения мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной компьютерной томографии, также при проведении этих исследований исключалось наличие внепечёночных отдалённых метастазов. Во всех случаях диагноз был морфологически верифицирован посредством биопсии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием, биопсию первичной опухоли выполняли при эндоскопическом исследовании, биопсию метастазов в печени проводили под контролем ультразвукового исследования пункционно. Заключительный диагноз уточнялся после патолого-гистологического исследования операционного материала.

По локализации первичной опухоли в толстой кишке у 4 пациентов был рак слепой кишки, у 2 — рак восходящей ободочной кишки, у 3 — рак поперечной ободочной кишки, у 1 — рак нисходящей ободочной кишки, у 9 — рак сигмовидной ободочной кишки, у 13 — рак прямой кишки. При морфологическом исследовании у всех пациентов строение опухоли соответствовало аденокарциноме кишечного типа. Все пациенты имели более 3 метастазов в печень с билобарной локализацией, количество метастазов варьировало от 4 до 8. Размеры метастазов колебались в пределах 2,1-9,7 см. При характеристике первичной опухоли по данным патолого-гистологического исследования все опухоли имели индекс Т3-Т4, метастатическое поражение лимфоузлов брыжейки наблюдалось во всех случаях, у 15 пациентов было поражено 1-3 лимфатических узла, у остальных 4-9.

Гемигепатэктомии выполнены у 14 пациентов. Все вмешательства на печени сопровождались радиочастотной абляцией остающихся метастатических очагов и химиоэмболизацией воротной вены. Структура выполненных операций представлена в таблице 1.

При выполнении резекции толстой кишки использовались стандартные хирургические вмешательства: передняя резекция прямой кишки — 12 операций, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки — 1, сигмоидэктомия — 9, гемиколэктомия слева — 3, гемикоэктомия справа — 7.

При гладком течении послеоперационного периода всем пациентам через 1 месяц проводили 1 курс системной химиотерапии. У 3 больных сроки начала системной химиотерапии пришлось отложить на 2 месяца после операции, причиной этого явилась печёночная недостаточность в послеоперационном периоде. После 4 курса лекарственного лечения выполняли химиоэмболизацию печёночной артерии. У 27 больных она была проведена под ангиографическим контролем, у остальных 5 через установленный во время операции в печёночную артерию порт.

Пациентов, получавших лечение по предложенной схеме (основная группа) сравнили с контрольной группой, состоящей из 33 больных, в которой лечение

включало выполнение операции на толстой кишке с последующим проведением системной химиотерапии по аналогичной с основной группой схеме. Мужчин было 17, женщин — 16. Средний возраст больных составил 58,6±6,9 лет. По локализации первичной опухоли в толстой кишке у 3 пациентов был рак слепой кишки, у 2 — рак восходящей ободочной кишки, у 4 — рак поперечной ободочной кишки, у 2 — рак нисходящей ободочной кишки, у 9 — рак сигмовидной ободочной кишки, у 13 — рак прямой кишки. Характер метастатического поражения печени не отличался от пациентов основной группы. Опухоль у всех пациентов имела строение аденокарциномы кишечного типа. При удалении первичной опухоли выполнялись стандартные хирургические операции: передняя резекция прямой кишки — 13 операций, сигмоидэктомия — 9, гемиколэктомия слева — 3, резекция поперечной ободочной кишки — 2, гемикоэктомия справа — 6. Последующее лекарственное лечение проводилось до тех пор, пока имелась стабилизация метастатического процесса по критериям RECIST, при прогрессировании пациентам проводилась симптоматическая терапия.

Всем пациентам проводилось диспансерное наблюдение, включавшее контрольное обследование с проведением компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости каждые 3 месяца.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0 компании StatSoft. Статистическую обработку данных проводили при помощи методов непараметрической статистики. Для оценки количественных показателей применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки функции выживаемости использовали метод построения таблиц дожития и множительных оценок Каплана-Майера, а также медиану выживаемости. Для оценки различий в группах применяли лог-ранговый критерий. Различия между группами считали значимыми при  $P < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В основной группе послеоперационном периоде осложнения развились у 7 (21,8%) больных. Вследствие осложнений погибло 2 (6,2%) пациента. Среди осложнений превалировала печёночная недостаточность у 4 (12,5%) пациентов, следует отметить, что данное осложнение встречалось только у пациентов после гемигепатэктомии. В 2 (6,2%) случаях возникла несостоятельность кишечных анастомозов, потребовавшая повторных операций. У 1 (3,1%) пациента после правосторонней гемигепатэктомии возник желчный свищ, который закрылся после консервативного лечения. Причинами летальных исходов в одном случае явилась печёночная недостаточность, в другом — несостоятельность кишечного анастомоза и сепсис.

В ходе проведения системной химиотерапии у 8 (26%) пациентов отмечена гематологическая токсичность с панцитопенией 1-2 степени. Осложнение купировано на фоне сопроводительной терапии и не повлияло на сроки и количество проведенных курсов лечения.

Таблица 2

Показатели общей выживаемости			
Общая выживаемость	Основная группа	Контрольная группа	P
1-летняя	73,2%	55,7%	0,043
2-летняя	45,4%	16,3%	0,034
3-летняя	25,2%	7,1%	0,023

При химиоэмболизации печёночной артерии возникло 4 (13%) осложнения. В 1 случае возникла гематома в месте пункции бедренной артерии, это осложнение не потребовало хирургического лечения, и было связано с нарушением режима больным. У 3 пациентов развился постхимиоэмболизационный синдром сопровождавшийся тошнотой, подъемом температуры тела до фебрильных величин, болезненными ощущениями в правом подреберье и желтухой. При назначении инфузионной и противовоспалительной терапии это состояние было купировано в течение 7 суток у всех больных.

В контрольной группе послеоперационные осложнения развились у 4 (12,1%) пациентов, которые послужили причиной смерти у 3 (9%) прооперированных. Среди осложнений у 3(9%) больных возникла несостоятельность кишечных анастомозов, у 1(3%) — нагноение послеоперационной раны. Причиной летального исхода 3 больных послужила несостоятельность кишечного анастомоза. При проведении лекарственного лечения 28 пациентам проведено 6-8 курсов системной химиотерапии. В 9 (30%) случаях возникла гематологическая токсичность в виде панцитопении. У 7 пациентов она была 1-2 степени и не повлияла на количество проведённых курсов лечения, 2 пациента с панцитопенией 3-4 степени потребовалось прервать лечение после 4 курса.

При оценке отдалённых результатов в основной группе лечения медиана выживаемости составила 21,3±2,4 месяца, в контрольной группе медиана выживаемости составила 13,7±1,3 месяца. Показатели общей выживаемости представлены в таблице 2.

Важно чтобы лечение пациента метастатическим колоректальным раком начиналось с удаления первичной опухоли. Даже если в дальнейшем планируется только лекарственная терапия, её успех будет зависеть от этого условия. Данные двух крупных рандомизированных исследований CAIRO и CAIRO 2 подтверждают эту позицию — отсутствие резекции первичной опухоли в протоколе лечения при метастатическом колоректальном раке сопровождалось более низкими показателями выживаемости, даже при использовании современных схем химиотерапии [10]. Кроме того у больных, ранее перенесших резекцию, были менее выражены нежелательные токсические эффекты химиотерапии, как следствие они могли перенести больше курсов лечения.

Резекцию первичной опухоли следует сочетать с вмешательством на печени, и это не приводит к увеличению послеоперационных осложнений. В 2007 году

были опубликованы результаты крупного исследования, проведенного в Турино [4]. Исследовано 79 пациентов, из них 31 перенесли обширную резекцию печени одномоментно с операцией на толстой кишке, а 48 были пролечены поэтапно. Процент летальности и несостоятельности кишечных анастомозов был одинаков в обеих группах. Количество осложнений, обусловленных операцией на печени, также не различалось. При рассмотрении доли осложнений у пациентов, получавших этапное лечение, суммирую обе операции — удаление первичной опухоли и резекция печени — процент осложнений был выше, чем при проведении симультанных операций (56,3% против 32,6%).

Следующей позицией, выносимой на обсуждение, мы признаём, что удаление первичной опухоли у пациентов с биллобарными и синхронными метастазами в печень должно сочетаться с комбинированным вмешательством на печени. В 2003 году Т.М. Pawlik с соавт. сообщили о результатах лечения 172 пациентов с метастазами колоректального рака в печень, которым была применена комбинация резекции и радиочастотной абляции. Все пациенты имели биллобарные метастазы в печени, которые при применении только лишь резекции не могли быть резецированы. Послеоперационные осложнения развились в 19,8% случаев, послеоперационная летальность 2,3% случаев. Медиана выживаемости составила 37,3 месяца [9].

Хирургическое вмешательство целесообразно сочетать с системной химиотерапией в адьювантном режиме. Это подтверждается совместным анализом двух рандомизированных исследований, опубликованным в 2008 году. Поле резекции печени по поводу солитарных метастазов колоректального рака медиана выживаемости составила 47,3 месяцев, но при добавлении в лечение химиотерапии в адьювантном режиме медиана выживаемости возростала до 62,2 месяцев [8].

Считаем разумным сочетание методов химиоэмболизации кровотока печени. С этой позиции интересен подход, предложенный в Центральном научно-исследовательском рентгено-радиологическом институте г. Санкт-Петербург. Он заключается в проведении комбинированной химиоэмболизации печёночной артерии и воротной вены с интервалами 2-4 недели. По данным авторов при этой схеме суммарный ответ на проведённое лечение (полный ответ, частичный ответ и стабилизация) составил 72,5%. Медиана выживаемости составила 14 месяцев, средняя продолжительность жизни 20,9 месяцев [1].

Таким образом, применение комплексного лечения при метастазах колоректального рака в печени сочетает в себе методы регионарного и системного воздействия. При изучении доступных литературных источников такой подход оказался новым и потенциально перспективным. Опыт применения подтвердил его терапевтическую эффективность при приемлемой доле осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Польшалов В.Н. Комбинированная химиоэмболизация печеночной артерии и воротной вены при метастазах колоректального рака в печень // Вопросы онкологии. — 2002. — Т.48. №1. — С. 83-87.
2. Aloia T.A., Vauthey J.N., Loyer E.M., et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome// Arch. Surg. — 2006. — Vol. 141. — P. 460-466.
3. Bozzetti F., Gignani P., Morabito A., et al. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases // Ann. Surg. — 1987. — Vol. 205. — P. 264-270.
4. Capussotti L., Ferrero A., Viganò L., et al. Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Surgery// Annals of Surgical Oncology. — 2007 — Vol. 14. — P. 195-201.
5. Fong Y., Cohen A. M., Fortner J.G., et al. Liver resection for colorectal metastases// J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P.938-946.
6. Hughes K.S., Rosenstein R.B., Songhorabodi S., et al.

Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors// Dis. Colon Rectum. — 1988. — Vol. 31. — P. 1-4.

7. Laurent C., Sa Chunha A., Couderc P., Rullier E., Saric J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases // Br. J. Surg. — 2003. — Vol. 90. — P. 1131-1136.

8. Mitry E., Fields A.L., Bleiberg H., et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials// J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 4906-4911.

9. Pawlik T.M., Izzo F., Cohen D.S., Morris J.S., Curley S.A. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients// Ann. Surg. Oncol. — 2003 — Vol. 10. — P. 1059-1069.

10. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S., et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV

colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18 — P. 3252-3260.

11. Wood C.B., Gillis C.R., Blumgart L.H. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer// *Clin. Oncol.* — 1976. — Vol. 2 — P. 265-268.

## REFERENCES

1. Tarazov P.G., Granov D.A., Policarpov A.A., Polisalov V.N. Combined hepatic artery chemoembolization and portal vein metastasis of colorectal cancer in the liver // *Voprosy onkologii.* — 2002. — Vol. 48, №1. — P. 83-87. (in Russian)
2. Aloia T.A., Vauthey J.N., Loyer E.M., et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome// *Arch. Surg.* — 2006. — Vol. 141. — P. 460-466.
3. Bozzetti F., Gignani P., Morabito A., et al. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases // *Ann. Surg.* — 1987. — Vol. 205. — P. 264-270.
4. Capussotti L., Ferrero A., Viganò L., et al. Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Surgery// *Annals of Surgical Oncology.* — 2007 — Vol. 14. — P. 195-201.
5. Fong Y., Cohen A. M., Fortner J.G., et al. Liver resection for colorectal metastases// *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15 — P. 938-946.
6. Hughes K.S., Rosenstein R.B., Songhorabodi S., et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors// *Dis. Colon Rectum.* — 1988. — Vol. 31. — P. 1-4.

7. Laurent C., Sa Chunha A., Couderc P., Rullier E., Saric J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases// *Br. J. Surg.* — 2003. — Vol. 90. — P. 1131-1136.
8. Mistry E., Fields A.L., Bleiberg H., et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials// *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 4906-4911.
9. Pawlik T.M., Izzo F., Cohen D.S., Morris J.S., Curley S.A. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients// *Ann. Surg. Oncol.* — 2003 — Vol. 10. — P. 1059-1069.
10. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S., et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 3252-3260.
11. Wood C.B., Gillis C.R., Blumgart L.H. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer// *Clin. Oncol.* — 1976. — Vol. 2. — P. 265-268.

**Информация об авторах:** Загайнов Александр Сергеевич — аспирант кафедры 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, тел. (3952) 214237, e-mail: allew@yandex.ru; Зубков Роман Александрович — к.м.н., ассистент кафедры; Дворниченко Виктория Владимировна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Голодников Михаил Андреевич — аспирант кафедры; Горбанёва Оксана Александровна — аспирант кафедры.

**Information About the Authors:** Zagaynov Alexander — graduate student, 664035, Irkutsk, Frunze st., 32, tel. (3952) 214237, e-mail: allew@yandex.ru; Roman A. Zubkov — MD, PhD, of the department; Dvornichenko Viktoria — Ph.D., Professor, Head of Department; Golodnikov Mikhail Andreyevich — graduate student; Gorbaneva Oksana — graduate student.

© АБРАМОВИЧ С.Г., ДОЛБИЛКИН А.Ю., РАСПОПИН Ю.А. — 2014  
УДК 616.12-008.331.1:616-005-615.847.8

## КОМПЛЕКСНАЯ МАГНИТОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ВОПРОСЫ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

Станислав Григорьевич Абрамович<sup>1</sup>, Александр Юрьевич Долбилкин<sup>2</sup>, Юрий Анатольевич Распопин<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. — д.м.н., проф. С.Г. Абрамович, <sup>2</sup>Санаторий-профилакторий «Родник» ОАО «Ангарская нефтехимическая компания», гл. врач — Ю.А. Распопин)

**Резюме.** Представлены результаты изучения влияния санаторно-курортного лечения, включающего бальнеотерапию хлоридными натриевыми ваннами в комплексе с общей и транскраниальной магнитотерапией, на состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией (АГ). Для этого использован метод лазерной доплеровской флоуметрии. Обследовано 82 больных артериальной гипертензией 1-2 стадии и 1-2 степени в возрасте от 30 до 69 лет. Доказано, что дополнение бальнеотерапии хлоридными натриевыми ваннами процедурами общей магнитотерапии, а также комбинированными методиками общей и трансцеребральной магнитотерапии способствует выраженному влиянию на показатели микроциркуляции у больных АГ. При этом происходит благоприятная перестройка механизмов регуляции микрокровотока: формируется доминирующее влияние активных модуляторов (эндотелиальных и вазомоторных) на фоне снижения пассивных (пульсовой и дыхательной волн).

**Ключевые слова:** микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, артериальная гипертензия, общая магнитотерапия, транскраниальная магнитотерапия.

## COMPLEX MAGNETOTHERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: QUESTIONS OF THE MECHANISM ACTION

S.G. Abramovich<sup>1</sup>, A.Y. Dolbilkin<sup>2</sup>, Y.A. Raspopin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Angarsk Sanatorium-preventorium «Rodnik», Russia)

**Summary.** The results of study of influence of the sanatorium treatment including a balneotherapy by chloride sodium bathtubs in a complex with the general and transcranial magnetotherapy, on a condition of microcirculation in the patients with arterial hypertension are presented. The method of a laser Doppler flowmetry has been used for this purpose. 82 patients with AG of the 1-2nd stage and the 1-2nd degree aged from 30 till 69 years have been surveyed. It is proved that balneotherapy addition with chloride sodium bathtubs with procedures of the general magnetotherapy, and also the combined techniques of the general and transcerebral magnetotherapy promotes the expressed influence on microcirculation indicators in the patients with arterial hypertension. Thus there is a favorable reorganization of mechanisms of regulation of a micro

bloodstream : dominating influence of active modulators (the endothelial and vasomotorial) against decrease of passive ones (pulse and respiratory waves) is formed.

**Key words:** microcirculation, laser Doppler flowmetry, arterial hypertension, general magnetotherapy, transcranial magnetotherapy.

**Вопросы лечения и профилактики артериальной гипертонии (АГ)** являются одними из наиболее важных проблем здравоохранения большинства стран мира (ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension, 2013). Это определяет актуальность поиска новых лечебных технологий данного заболевания, в том числе — немедикаментозных [2,3].

Целью современной фармакологической антигипертензивной терапии является не только адекватное снижение артериального давления (АД), но протективное действие на органы-мишени [1]. В настоящее время в клинической практике широко используется неинвазивный метод исследования МЦ — лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющая не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявить механизмы модуляции микрогемодинамики [4,5]. Исследований по изучению у больных АГ механизмов лечебного действия комбинированной бальнеотерапии хлоридными натриевыми ваннами в комплексах с общей (ОМТ) и транскраниальной магнитотерапией (ТМ) в санаторно-курортных условиях не проводилось.

Целью исследования было изучение у больных артериальной гипертонией влияния на микроциркуляцию бальнеотерапии хлоридными натриевыми ваннами в комплексах с общей и транскраниальной магнитотерапией в условиях санатория.

#### Материалы и методы

В открытом проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 82 больных АГ 1-2 стадии и 1-2 степени с низким, средним и высоким риском развития осложнений в возрасте от 30 до 69 лет, средний возраст — 51,3±3,1 года. Среди обследованных — 48 женщин и 34 мужчины, длительность заболевания — от 5 до 24 лет. Всеми обследованными была подписана форма «Информированного согласия пациента» на участие в исследовании.

В процессе рандомизации методом «конвертов» были сформированы три группы, сопоставимые по возрасту, полу, основным клиническим проявлениям заболевания и структуре сопутствующей патологии. Больные всех групп получали равноценную лекарственную терапию.

Первая группа (1-я группа сравнения) была представлена 29 больными АГ (средний возраст 49,6±2,6 года), которым был назначен стандартный комплекс санаторно-курортного лечения, включающий бальнеотерапию поясными хлоридными натриевыми ваннами (ХНВ) с минерализацией воды 40,3 г/дм<sup>3</sup>, температурой 36° С, продолжительностью 10 мин, на курс лечения — 10 процедур. Наряду с этим, данным пациентам были назначены процедуры ОМТ с помощью магнитотерапевтической установки «УМТИ-3Ф Колибри». Был использован первый режим, продолжительность сеанса — 20 мин. Первые 2 процедуры проводились по схеме: 5 мин — интенсивность магнитной индукции 100%, оставшиеся 15 мин — 30%. С третьей процедуры и до окончания курса лечения — 50% величина индукции в течение всей процедуры. В первую половину дня больные АГ получали процедуры ОМТ, во вторую половину дня — бальнеотерапию ХНВ. Расстановка физиотерапевтических процедур у представителей всех трёх групп предусматривала пять дней лечения в чередовании с двумя днями отдыха, длительность курса лечения — 2 недели.

Во вторую группу (2-я группа сравнения) вошли 27 больных АГ, в лечении которых был назначен стандарт-

ный комплекс санаторно-курортного лечения с дополнением в виде ТМ аппаратом «АМО-АТОС» с помощью приставки «Оголовье». Использовался переменный режим, магнитная индукция 45 мТл, частота модуляции бегущего магнитного поля — 1 Гц на первых 3-х процедурах с последующим увеличением до 10 Гц к концу курса лечения, продолжительность процедур 15 мин. В первую половину дня проводились процедуры ТМ, во вторую половину дня больные получали хлоридные натриевые ванны. Методика применения бальнеотерапии была идентичной у пациентов всех трёх групп обследованных.

Третья группа (основная группа) была представлена 26 больными АГ, в санаторно-курортном лечении которых, наряду с бальнеотерапией ХНВ, был назначен комплекс аппаратной физиотерапии, включающий применение в течение одного дня двух процедур магнитотерапии. В первую половину дня проводились процедуры магнитотерапии: вначале транскраниальная магнитотерапия, а через 60 минут — процедура ОМТ. Во вторую половину дня больные получали бальнеотерапию ХНВ. Методика применения ОМТ и ТМ у представителей третьей группы не отличалась от пациентов первой и, соответственно, второй группы.

Для изучения МЦ использовался метод ЛДФ [4].

Оценивали следующие показатели МЦ:

М (перф. ед.) — величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации или среднеарифметическое значение показателя МЦ;

СКО (уровень флукса, перф. ед.) — средние колебания перфузии относительно среднего значения потока крови М, характеризующие временную изменчивость перфузии; данный показатель отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах.

Кв (%) — коэффициент вариации, который характеризует соотношение между изменчивостью перфузии (флуксом) и средней перфузией (М) в зондируемом участке тканей.

Анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) колебаний кожного кровотока производился на основе использования математического аппарата Фурье-преобразования и специальной компьютерной программы цифровой фильтрации регистрируемого ЛДФ-сигнала. Изучались следующие показатели амплитудно-частотного спектра: очень низкочастотные (эндотелиальные, VLF), низкочастотные (вазомоторные, LF), высокочастотные (дыхательные, HF1 и HF2) и пульсовые (кардиальные, CF1 и CF2) колебания кожного кровотока.

Рассчитывался индекс эффективности МЦ (ИЭМ) — интегральный показатель, характеризующий соотношение механизмов активной и пассивной модуляции кровотока, который вычисляется по формуле:

$$\text{ИЭМ} = \frac{A(\text{VLF}) + A(\text{LF})}{A(\text{HF}) + A(\text{CF})},$$

где А — амплитуды ритмов VLF, LF, HF и CF.

Для проведения статистической обработки фактического материала использовали пакеты прикладных программ «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. Определение в выборках имело статистически значимое отличие от нормального, поэтому применялись методы непараметрической статистики. Для определения значимости отличий использовался U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического значения (М), его стандартного отклонения (SD). Уровень статистической значимости (р) принят за 0,05.

## Результаты и обсуждение

У большинства больных АГ после санаторно-курортного лечения имело место увеличение показателя перфузии. Наиболее значимо этот показатель возрос у представителей 3-ей группы (на 30,3%;  $p < 0,001$ ), отмечена положительная динамика у больных 1-ой группы (увеличение на 9,6%;  $p = 0,011$ ). Во 2-ой группе (приём хлоридных натриевых ванн в сочетании с трансраниальной магнитотерапией) динамика М оказалась статистически незначимой ( $p > 0,05$ ).

Уровень флкса не претерпел существенных изменений ни в одной группе обследованных. В отличие от представителей 2-ой группы, у пациентов 1-ой и, особенно, 3-ей группы отмечена позитивная динамика коэффициента вариации в виде увеличения на 8,7% ( $p = 0,048$ ) и на 17,2% ( $p = 0,009$ ) соответственно.

Наиболее полное представление о функционировании механизмов контроля МЦ русла даёт анализ ритмических составляющих АЧС ЛДФ-граммы. Ритмическая структура флксмоций, выявляемая с помощью амплитудно-частотного анализа, есть результат суперпозиции различных эндотелиальных, вазомоторных, дыхательных, сердечных и других косвенных влияний на состояние МЦ. Результаты исследований показали, что в лечение комплексной методикой магнитотерапии у больных АГ 3-ей группы способствовало статистически значимому увеличению амплитуды эндотелиальных (VLF) колебаний в среднем на 47,9% ( $p < 0,001$ ), тогда как у представителей 2-ой и 1-ой групп динамика этого показателя была менее значима. Известно, что колебания с частотой около 0,01 Гц обусловлены функционированием эндотелия.

Повышение амплитуды колебаний VLF у больных АГ свидетельствует о благоприятной морфо-функциональной структурной перестройке микрососудов, коррекции дисфункциональных нарушений, сопровождающихся нарушением эндотелий зависимой вазодилатации.

У больных АГ 3-ей и 1-ой групп наряду с увеличением амплитуды VLF наблюдалось достоверное повышение амплитуд вазомоторных (LF) колебаний, соответственно на 35,9% ( $p = 0,003$ ) и 11,9% ( $p = 0,021$ ). У пациентов 2-ой группы динамика этого показателя была статистически недостоверной. Повышение амплитуды LF у больных АГ свидетельствует об уменьшении периферического сопротивления сосудов (уменьшении вазоконстрикции) и, следовательно, о нарастании нутритивного кровотока. LF-колебания отображают функциональную активность миоцитов в области прекапиллярного звена МЦ русла и выраженность влияний со стороны адренергических волокон симпатической нервной системы на гладкомышечные клетки микрососудистого русла.

Как показали наши исследования, в результате санаторно-курортного лечения с использованием ОМТ и ТМ у больных АГ на фоне увеличения функционирования активных механизмов контроля перфузии, происходило снижение пассивных, создающих продольные колебания кровотока, выражающиеся в изменении объёма крови в сосуде. Особенно это коснулось амплитуды пульсовой волны (CF). Показатели CF1 и CF2 у пациентов 3-ей группы после лечения оказались ниже на 48,6% ( $< 0,001$ ) и 40,0% ( $< 0,001$ ) соответственно. Природа пуль-

совых флксмоций обусловлена изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах, вызываемыми перепадами систолического и диастолического АД. В наших исследованиях имело место снижение амплитуды пульсовой волны, что свидетельствует об увеличении эластичности стенки периферических сосудов и, как следствие, некотором уменьшении притока крови в микроциркуляторное русло.

Было доказано, что в динамике санаторно-курортного лечения у больных 1-й и 2-й групп отсутствовали статистически значимые различия амплитуды дыхательной волны. Лишь у больных 3-ей группы по окончании лечения отмечено уменьшение HF1 на 11,9% ( $p = 0,033$ ). Изменение этого ЛДФ показателя обусловлено распространением в микрососуды со стороны путей оттока крови волн перепадов давления в венозной части кровеносного русла и преимущественно связана с дыхательными экскурсиями грудной клетки. Местом локализации дыхательных волн в системе МЦ являются посткапиллярные и магистральные ёмкостные микрососуды (венулы). Чаще всего увеличение амплитуды дыхательной волны указывает на снижение МЦ давления. Ухудшение оттока крови из МЦ русла может сопровождаться увеличением объёма крови в веноулярном звене, что приводит к росту амплитуды дыхательной волны в ЛДФ-грамме. В нашем исследовании у большинства испытуемых (независимо от групповой принадлежности) не было обнаружено значительных размахов амплитуды дыхательной волны, что свидетельствует об отсутствии выраженных застойных явлениях в МЦ русле.

В динамике санаторно-курортного лечения была обнаружена положительная динамика ИЭМ лишь у представителей 1-ой и, особенно, 3-ей группы. Так, дополнительные ХНВ процедурами ОМТ способствовало увеличению этого показателя на 22,2% ( $p = 0,008$ ), а добавление в стандартный комплекс санаторно-курортного лечения комбинированной методики ОМТ и ТМ на 86,4% ( $< 0,001$ ).

Таким образом, дополнение бальнеотерапии хлоридными натриевыми ваннами процедурами общей магнитотерапии, а также комбинированными методами общей и трансцеребральной магнитотерапии способствует выраженному влиянию на показатели микроциркуляции у больных АГ. При этом происходит благоприятная перестройка механизмов регуляции микрокровотока: формируется доминирующее влияние активных модуляторов (эндотелиальных и вазомоторных) на фоне снижения пассивных (пульсовой и дыхательной волн). Это приводит к повышению активности эндотелия микрососудов, транспортной функции крови, снижению периферического сосудистого сопротивления, увеличению эластичности стенок периферических сосудов, улучшению венозного оттока и, следовательно, уменьшению застойных явлений в микрососудах. Есть основание полагать, что рациональное и эффективное использование методик комбинированного лечения природными и преформированными лечебными физическими факторами, позволит на основе принципов синергизма и индивидуализации воздействий оказать более мощное влияние на различные ключевые звенья патогенеза артериальной гипертензии и может оказаться ведущим рычагом оптимизации санаторно-курортного лечения у больных артериальной гипертензией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С.Г., Федотченко А.А. Способ диагностики внутрисосудистых нарушений микроциркуляции // Патент на изобретение № 2147416. — Россия, 2000.
2. Абрамович С.Г. Клиническая физиотерапия в гериатрии. — Иркутск: РИО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2003. — 154 с.
3. Абрамович С.Г. Немедикаментозное лечение ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. — Иркутск:

Иркутск: ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2005. — 282 с.

4. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2005. — 256 с.

5. Чужан Е.Н., Раваева М.Ю., Трибрам Н.С. Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона: влияние на процессы микроциркуляции // Физика живого. — 2008. — Т.16. — № 1. — С. 82-90.

## REFERENCES

1. Abramovich S.G., Fedotchenko A.A. A method for diagnosing intravascular microcirculatory disorders // Patent na izobretenie № 2147416. — Russia, 2000. (in Russian)
2. Abramovich S.G. Clinical Physiotherapy in Geriatrics. — Irkutsk: RIO NC RVH VSNC SO RAMN, 2003. — 154 p. (in Russian)
3. Abramovich S.G. Drug-free treatment of coronary heart disease and hypertension. — Irkutsk: RIO NC RVH VSNC SO RAMN, 2005. — 282 p. (in Russian)
4. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser Doppler flowmetry of microcirculation: A Guide for Physicians. — Moscow: Meditsina, 2005. — 256 p. (in Russian)
5. Chuyan E.N., Tribat N.S., Ravaeva M.Y. Change of processes of microcirculation at influence of lowintensity electromagnetic radiation of the millimetric range // Fizika zhivogo. — 2008. — V. 16. №1. — P. 82-90. (in Russian)

**Информация об авторах:** Абрамович Станислав Григорьевич — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664005, г. Иркутск, ул. 2-я Железнодорожная, д. 4, ЗАО «Клинический курорт Ангара», e-mail: prof.Abramovich@yandex.ru; Долбилкин Александр Юрьевич — врач-терапевт санатория-профилактория «Родник» ОАО «АНХК» (г. Ангарск), e-mail: DolbilkinAY@anhk.rosneft.ru; Распопин Юрий Анатольевич — главный врач санатория-профилактория «Родник» ОАО «АНХК» (г. Ангарск), e-mail: of59@anhk.rosneft.ru

**Information About the Authors:** Abramovich Stanislav G. — Head of Department, MD, professor, 664005, Irkutsk, 2 Zheleznodoroznaya str., 4, ZAO "Clinical resort Angara", e-mail: prof.Abramovich@yandex.ru; Dolbilkin Alexander Y. — physician sanatorium "Spring" of "APCC" (Angarsk), e-mail: DolbilkinAY@anhk.rosneft.ru; Raspopin Yuriy — chief physician of the sanatorium "Spring" of "APCC" (Angarsk), e-mail: of59@anhk.rosneft.ru

© КНЯЗЮК О.О., АБРАМОВИЧ С.Г., АМОСОВА Т.Л., КРИВОЩЕКОВА Е.В. — 2014  
УДК 616.127-005.8

### МЕТОД «СКАНДИНАВСКОЙ ХОДЬБЫ» В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ИРКУТСКОМ КУРОРТЕ «АНГАРА»

Ольга Орестовна Князюк<sup>2</sup>, Станислав Григорьевич Абрамович<sup>1</sup>,  
Татьяна Леонидовна Амосова<sup>2</sup>, Елена Вениаминовна Кривощекова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. — д.м.н., проф. С.Г. Абрамович; <sup>2</sup>Клинический курорт «Ангара», генеральный директор — к.м.н. О.О. Князюк)

**Резюме.** В статье авторы приводят результаты исследования эффективности применения метода «скандинавской ходьбы» в реабилитации больных инфарктом миокарда (ИМ) в санаторно-курортных условиях. В открытом проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 80 больных инфарктом миокарда, поступивших на санаторный этап реабилитации после стационарного лечения. Комплекс обследования включал тест 6-минутной ходьбы, изучение параметров центральной гемодинамики и показателей качества жизни. Доказано, что использование физических тренировок с использованием «скандинавской ходьбы» позволяет у больных ИМ оптимизировать реабилитационные мероприятия в условиях санатория.

**Ключевые слова:** «скандинавская ходьба», ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, лечебная физкультура, физические тренировки, реабилитация.

### METHOD OF «NORDIC WALKING» IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION IRKUTSK IN THE RESORT «ANGARA»

О.О. Knyazyuk<sup>2</sup>, S.G. Abramovich<sup>1</sup>, T.L. Amosova<sup>2</sup>, E.V. Krivoschekova<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>2</sup> Clinical resort «Angara», Russia)

**Summary.** In this article the authors present the results of research on the effectiveness of the method of «Nordic walking» in the rehabilitation of patients with myocardial infarction in sanatorium conditions. In an open, prospective, randomized, controlled clinical study there were involved 80 patients with myocardial infarction admitted to a sanatorium stage of rehabilitation after hospital treatment. Complex test survey included 6-minute walk, exploring the parameters of central hemodynamics and quality of life. It is proved that the use of physical training using the «Nordic walking» allow to optimize in patients the rehabilitation activities in conditions of the sanatorium.

**Key words:** «Nordic walking», coronary heart disease, myocardial infarction, physiotherapy, physical training, rehabilitation.

Инфаркт миокарда (ИМ) занимает ведущее место в структуре смертности кардиологических больных. Процесс реабилитации больного после инфаркта миокарда предусматривает восстановление его физического, психологического и социального статуса до оптимально достижимого уровня, определяемого возможностями адаптационных механизмов. Комплекс физической реабилитации у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) преследует цель восстановления функционального состояния сердца и улучшения сократительной способности миокарда левого желудочка [1,2]. Это достигается физическими тренировками, которые являются «краеугольным камнем» вос-

становительного лечения и вторичной профилактики.

Основу методики индивидуализированных физических тренировок составляют специально подобранные упражнения для шейного и шейно-грудного отдела позвоночника, влияющие на мотовисцеральные рефлексы на уровне сегментов спинного мозга  $C_{III} - C_{IV}$ ,  $Th_I - Th_{VII}$ , иннервирующих сердце. С целью восстановления оптимальной физической и функциональной способности организма используются современные реабилитационные комплексы для постинфарктных больных.

Одним из таких направлений является «скандинавская ходьба» — высокоэффективный и доступный вид физической активности, в котором используются

определённая техника ходьбы и специальные палки для равномерного распределения нагрузки на мышцы всего тела [3,4]. С помощью этой методики разгружаются тазобедренные, коленные, голеностопные суставы и поясничный отдел позвоночника. В отличие от бега, велоспорта или просто ходьбы — «скандинавская ходьба» одновременно стимулирует работу мышц плечевого пояса, рук и живота, не оказывая, при этом, значительных нагрузок на суставы нижних конечностей.

**Цель нашего исследования заключалась в изучении эффективности применения метода «скандинавской ходьбы» в реабилитации больных инфарктом миокарда в санаторно-курортных условиях.**

#### Материалы и методы

В открытом проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 80 больных с верифицированным ИМ, поступивших на санаторный этап реабилитации после стационарного лечения. Обследование проведено в ЗАО «Клинический курорт Ангара». В исследование было включено 46 мужчин и 34 женщины, средний возраст которых составил  $55,5 \pm 7,1$  года. Из них у 50 пациентов был Q негативный ИМ, а в 30 случаях — Q позитивный ИМ. Давность заболевания составила  $20,9 \pm 0,7$  дней.

Обследование и лечение пациентов проводили в соответствии со стандартами Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (2003).

В процессе рандомизации методом «конвертов» были сформированы 2 группы больных, сопоставимые по полу, возрасту, длительности заболевания и сопутствующей патологии. Пациенты 1-ой и 2-ой групп получали равноценную лекарственную терапию и комплексное санаторно-курортное лечение, включающее диетотерапию, психотерапию, массаж и различные методики лечебной физкультуры. **Продолжительность лечения составила 21 день.** В первую группу вошли 32 больных ИМ в возрасте от 35 до 74 лет (средний возраст  $53,9 \pm 2,2$  года), которым в реабилитационный комплекс были включены процедуры лечебной физкультуры с использованием «скандинавской ходьбы». Вторая группа пациентов (сравнения) была сформирована из 48 больных ИМ (средний возраст  $56,6 \pm 1,9$  лет), которым в санатории проводились классические формы лечебной физкультуры в виде гимнастики в зале, прогулок и ходьбы по специально оборудованному маршруту, тренировок в подъёме по лестнице.

**Всем больным в начале и в конце пребывания в санатории выполняли тест 6-минутной ходьбы по общепринятой методике.** Фиксировалась дистанция, которую пациенты преодолели за 6 минут. До и после теста проводилось измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления, индекса работы сердца (ИРС). Для определения ударного объёма сердца (УОС) использовали расчётный способ по формуле I. Starr (1954) в модификации И.Б. Заболотских и соавт. (1999). Среднее гемодинамическое артериальное давление ( $АД_{ср}$ ), минутный объём сердца (МОС) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) рассчитывали по общепринятым формулам.

Больным обеих групп (до санаторно-курортного лечения и сразу после его окончания) проведено изучение качества жизни (КЖ) с помощью компьютеризированной версии опросника «SF-36 Health Status Survey». Анкета включала 36 вопросов, разделенных на 8 шкал: общее состояние здоровья (GH), физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), телесная боль (BP), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE) и самооценка

психического здоровья (MH). Расчеты позволяют представить значения каждой категории КЖ от 0 до 100 баллов, более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ, величина 100 баллов соответствует понятию полного здоровья. Показатели GH, PF, RP и BP составляют физический компонент здоровья (ФКЗ), шкалы VT, SF, RE и MH характеризуют психологический компонент (ПКЗ).

Для проведения статистической обработки материала использовали статистический пакет SPSS 15.0. Для оценки характера нормальности распределения данных применяли критерий Шапиро-Уилкса. Определение в выборках имело статистически значимое отличие от нормального, поэтому применялись методы непараметрической статистики. Для определения значимости отличий применялся U-критерий Манна-Уитни. Данные представляли в виде среднего арифметического значения (M), его стандартного отклонения (SD). Уровень статистической значимости (p) был принят за 0,05.

#### Результаты и обсуждение

После курса восстановительного лечения все пациенты субъективно отметили улучшение своего состояния. При этом наблюдалась хорошая переносимость предложенного уровня физической активности. Учащения приступов стенокардии, увеличения количества принимаемого большими нитроглицерина, отрицательной динамики электрокардиограммы, неадекватных гемодинамических реакций на физическую нагрузку зарегистрировано не было.

При анализе теста с 6-ти минутной ходьбой обращает на себя внимание тот факт, что до начала реабилитационных мероприятий расстояние, которое смогли пройти больные, оказалось примерно одинаковым у обследованных 1-й и 2-й группы:  $342,5 \pm 15,5$  м и  $349,8 \pm 17,6$  м соответственно. После окончания санаторно-курортного лечения наименьшее расстояние было преодолено представителями 2-й группы ( $363,5 \pm 18,2$  м), динамика прироста оказалась незначительной — 3,9% ( $p > 0,05$ ). Дистанция, которую после лечения смогли преодолеть представители 1-й группы составила  $420,1 \pm 16,3$  м, что на 22,7% больше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными данными у этих пациентов.

После окончания курса санаторно-курортного лечения у больных ИМ 1-й и 2-й группы имело место незначительное снижение  $АД_{ср}$  на 4,6% и 1,4% соответственно. Средние значения показателей ЧСС, УОС, МОС и ОПСС также не претерпели статистически достоверных изменений ни в одной из сравниваемых групп. Информативным параметром, подтверждающим эффективность реабилитационных физических нагрузок с использованием метода «скандинавской ходьбы», оказался ИРС, величина которого, как известно, отражает потребление миокардом кислорода. Прирост этого показателя у пациентов 1-й и 2-й группы составил, соответственно, 15,3% ( $p < 0,02$ ) и 9,0% ( $p > 0,05$ ). Индекс работы сердца характеризует важнейший аспект влияния физических нагрузок — улучшение способности миокарда потреблять большие количества кислорода при возрастающих нагрузках и является доказательством оптимизации работы сердца в результате адекватных физических тренировок.

При оценке КЖ у больных ИМ положительная динамика выявлена преимущественно в группе пациентов, получавших лечебную физкультуру по методике «скандинавской ходьбы», причём в большей степени по шкалам, оценивающим психологическое здоровье. Так, у больных 1-й группы после санаторно-курортного лечения происходило возрастание параметров КЖ, характеризующих ПКЗ (на 22,6%,  $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения динамика аналогичных показателей была статистически недостоверной. В 1-й группе боль-



ных было отмечено также повышение показателей по шкалам, представляющих ФКЗ (шкалы RP, VP).

При анализе изменений по отдельным шкалам у больных 1-й группы прослеживалась отчетливая позитивная динамика по таким параметрам, как ролевое физическое и эмоциональное функционирование: увеличение балла оценки по сравнению с их состоянием до лечения на 19,3% ( $p < 0,05$ ) и 52,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Отмечено также повышение шкал телесной боли (на 22,1%;  $p < 0,05$ ) и, особенно, жизненной активности (на 47,9%;  $p < 0,001$ ) и самооценки психического здоровья (на 26,4%;  $p < 0,01$ ). Статистически значимых различий шкал SF-36, ответственных за «физический» и «психологический компонент здоровья» у больных 2-й группы после санаторно-курортного лечения обнаружено не было. Исключение составило только значение

шкалы VP: отмечено его увеличение на 18,7% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, использование у больных ИМ физических тренировок с использованием «скандинавской ходьбы» позволяет оптимизировать реабилитационные мероприятия в условиях санатория. Применение данной технологии восстановительного лечения позволяет, не оказывая существенного влияния на гемодинамические показатели, **увеличить толерантность к физическим нагрузкам** и повысить уровень КЖ больных ИМ за счёт повышения их жизненной активности, психического здоровья, ролевого функционирования, обусловленного физическим и, особенно, эмоциональным состоянием. Все указанное выше определяет целесообразность применения метода «скандинавской ходьбы» в комплексе реабилитации больных инфарктом миокарда в санаторно-курортных условиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамович С.Г.* Немедикаментозное лечение и профилактика ишемической болезни сердца: проблемы и перспективы // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2005. — № 8. — С. 91-97.

2. *Абрамович С.Г., Холмогоров Н.А., Федотченко А.А.* Немедикаментозная терапия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: современные технологии, оценка качества и эффективности санаторно-курортного лечения. —

Иркутск: ГУ НЦ ВХСНЦ СО РАМН, 2008. — 310 с.

3. *Keast M.L., Slovynec D'Angelo M.E., Nelson C.R., et al.* Randomized trial of Nordic walking in patients with moderate to severe heart failure // *Can. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 29(11). — P.1470-1476.

4. *Tschentscher M., Niederseer D., Niebauer J.* Health benefits of Nordic walking: a systematic review // *Am. J. Prev. Med.* — 2013. — Vol. 44(1). — P. 76-84.

## REFERENCES

1. *Abramovich S.G.* Drug-free treatment and prevention of coronary heart disease : problems and prospects // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* — 2005. — №8. — P. 91-97. (In Russian)

2. *Abramovich S.G., Kholmogorov N.A., Fedotchenko A.A.* Non-pharmacological therapy and prevention of cardiovascular disease: modern technologies, assessing the quality and effectiveness of spa treatment. — Irkutsk: State Scientific Center

PBX Centre of Medical Ecology, 2008. — 310 p. (In Russian)

3. *Keast M.L., Slovynec D'Angelo M.E., Nelson C.R., et al.* Randomized trial of Nordic walking in patients with moderate to severe heart failure // *Can. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 29(11). — P.1470-1476.

4. *Tschentscher M., Niederseer D., Niebauer J.* Health benefits of Nordic walking: a systematic review // *Am. J. Prev. Med.* — 2013. — Vol. 44(1). — P. 76-84.

**Информация об авторах:** Князюк Ольга Орестовна — генеральный директор ЗАО «Клинический курорт Ангара», к.м.н., 664005, г. Иркутск, ул. 2-я Железнодорожная, д. 4, ЗАО «Клинический курорт Ангара», тел. (3952) 395020, e-mail: kurortangara@mail.ru; Абрамович Станислав Григорьевич — заведующий кафедрой физиотерапии и курортологии, д.м.н., профессор, 664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, e-mail: prof.Abramovich@yandex.ru; Амосова Татьяна Леонидовна — заведующий отделением реабилитации кардиологических больных, 664005, г. Иркутск, ул. 2-я Железнодорожная, д. 4, ЗАО «Клинический курорт Ангара», тел. (3952) 395020, e-mail: kurortangara@mail.ru; Кривошёкова Елена Вениаминовна — врач лечебной физкультуры, 664005, г. Иркутск, ул. 2-я Железнодорожная, д. 4, ЗАО «Клинический курорт Ангара», тел. (3952) 395020, e-mail: kurortangara@mail.ru

**Information about the authors:** Knyazyuk Olga O. — General Director of Clinical resort Angara, MD, 664005, Irkutsk, ul. 2nd Train, 4, ZAO "Clinical resort Angara" slave, tel. (3952) 39-50-20, e-mail: kurortangara@mail.ru; Abramovich Stanislav G. — Head the Department of Physiotherapy and Health Resort, PhD, MD, professor, 664079, Irkutsk, md. Jubilee, 100, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, e-mail: prof.Abramovich@yandex.ru; Amosova Tatiana L. — head rehabilitation department of cardiac patients, 664005, Irkutsk, ul. 2nd Train, 4, ZAO "Clinical resort Angara" slave. tel. 8 (3952) 39-50-20, e-mail: kurortangara@mail.ru; Krivoschekova Elena V. — doctor of physiotherapy, 664005, Irkutsk, ul. 2nd Train, 4, ZAO "Clinical resort Angara" slave, tel. (3952) 395020, e-mail: kurortangara@mail.ru

© ФАЙЗУЛИНА Д.Л., ШПРАХ В.В. — 2014

УДК: 616.831-005:616.5-002.-525.-2

## ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Дина Леонидовна Файзулина<sup>1,2</sup>, Владимир Викторович Шпрах<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах; <sup>2</sup>Иркутская городская клиническая больница № 1, гл. врач — Л.А. Павлюк)

**Резюме.** Для изучения вариантов клинического течения цереброваскулярной патологии (ЦВП) осуществлено проспективное наблюдение за 73 больными женщинами с системной красной волчанкой (СКВ) (случайная выборка). Период наблюдения составил в среднем  $3,1 \pm 0,12$  года. При наблюдении учитывались такие клинические проявления ЦВП, как прогрессивность течения, возникновение преходящих нарушений мозгового кровообращения и ишемических инсультов. Анализировали частоту, тяжесть и продолжительность декомпенсаций сосудистой

мозговой недостаточности. Выделены стабильное, медленно прогрессивное и быстро прогрессивное варианты течения ЦВП, исходя из которых вытекают типы ЦВП: благоприятный и неблагоприятный. Показана их характеристика и развитие в зависимости от специфических и неспецифических факторов риска у больных СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, варианты клинического течения цереброваскулярной патологии.

## VARIANTS OF THE CLINICAL COURSE OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

*D.L. Faizulina, V.V. Shprakh*  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** To study the variants of the clinical course of cerebrovascular pathology (prize distribution center) there has been conducted a prospective study of 73 sick women with systemic lupus erythematosus (SLE) (random sample). The observation period amounted to an average of  $3.1 \pm 0.12$  year. In observation there were considered such clinical manifestations as progredient of course, the occurrence of transient disturbance of cerebral circulation and ischemic stroke. Analyzed the frequency, severity and duration of decompensation of cerebral vascular insufficiency. There have been shown stable, slowly progradient and rapidly progradient variants of course of cerebrovascular pathology, from which the types of cerebrovascular pathology arise: favorable and unfavorable. Their characteristics and development, depending on the specific and non-specific risk factors in patients with SLE have been shown.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, variants of the clinical course of cerebrovascular pathology.

Болезни системы кровообращения мозга являются проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости, глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения мира. На сегодняшний день в мире около 9 млн человек страдают цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) [2,5,8].

ЦВЗ наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства, поэтому так важны реальные усилия по организации эффективных профилактических мероприятий и совершенствованию системы оказания медицинской помощи больным данной категории. И хотя появилось много данных о том, что эти заболевания можно предупредить, в настоящее время многие вопросы, связанные с первичной и вторичной профилактикой ЦВЗ требуют уточнения и дальнейшего изучения [9,10].

Традиционно хроническая цереброваскулярная патология (ЦВП) рассматривается в рамках этиопатологических механизмов системных заболеваний, таких как: атеросклероз, артериальная гипертензия, множественные эмболии, реже заболевания крови. Еще реже мы вспоминаем такие причины ЦВЗ: системные воспалительные и невоспалительные ангиопатии. К воспалительным ангиопатиям относятся инфекции, системная красная волчанка, узелковый полиартериит, болезнь Бехчета, гранулематоз с полиангиитом, к системным: опухоли (ангиоэндотелиоз) и генетические невоспалительные ангиопатии (например, CADASIL) [1,2,11,12].

Наиболее приемлемой и удобной моделью для изучения системных воспалительных ангиопатий является системная красная волчанка (СКВ) [4,13,14].

СКВ — распространенное хроническое заболевание преимущественно молодых женщин, развивающееся на фоне генетического несовершенства иммунорегуляторных механизмов и характеризующееся ранней инвалидизацией и высокой летальностью [3,5,7].

Причинами поражения центральной нервной системы (ЦНС) при СКВ являются сосудистая васкулопатия (приблизительно 65%), иммунокомплексный васкулит (10-15% случаев), а также тромбозы мозговых сосудов (до 15%) и кровоизлияние в головной мозг [3,6,8].

В структуре ЦВП при системной красной волчанке ведущее место занимают ишемические нарушения мозгового кровообращения, частота которых в сочетании с вторичным антифосфолипидным синдромом достигают 30% [2]. ЦВП при СКВ представлена острыми (преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК), ишемические (ИИ), реже геморрагические инсульты (ГИ)), и хроническими нарушениями мозгового кровообращения (начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ), дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ)), количественное соотношение

которых зависит от множества факторов и противоречиво по данным разных авторов. Особенностью ЦВП при СКВ является наличие стандартных (артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточный вес, курение, дисметаболический синдром и другие) и специфических (наличие иммунных комплексов, длительность, активность заболевания, наличие антифосфолипидного синдрома, кумулятивная доза глюкокортикоидов и другие) факторов риска, что усложняет систематизацию и разработку тактики ведения таких пациентов [4,7,9].

Целью нашего исследования явилось изучение вариантов клинического течения ЦВП у женщин, больных СКВ.

### Материалы и методы

Для изучения вариантов клинического течения цереброваскулярной патологии осуществлено проспективное наблюдение за 73 больными женщинами с СКВ (случайная выборка).

Период наблюдения составил в среднем  $3,1 \pm 0,1$  года. Больных осматривал невролог 1 раз в 6 месяцев. Помимо клинического обследования проведены лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимия крови, наличие антител к фосфолипидам и др.) и инструментальные (электрокардиография, офтальмоскопия, дуплексное исследование брахиоцефальных артерий (ДИ БЦА), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная (МРТ) головного мозга) исследования. Все больные проконсультированы ревматологом.

К началу наблюдения пациентов молодого возраста было 47 (64,4%), среднего — 22 (30,1%), пожилого — 4 (5,5%). Ангионеврологически здоровых женщин было 13 (17,8%), с НПНКМ — 20 (27,4%), с ДЭ I стадии — 26 (35,6%), с ДЭ II стадии — 13 (17,8%), с ДЭ III стадии — 1 (1,4%).

При наблюдении учитывали такие клинические проявления ЦВП, как прогрессивность течения, характеризующаяся появлением новых жалоб и объективных неврологических симптомов или нарастанием их выраженности, возникновение преобладающих нарушений мозгового кровообращения и ишемических инсультов. Анализировали частоту, тяжесть и продолжительность декомпенсаций сосудистой мозговой недостаточности.

В результате динамического наблюдения за пациентками с системной красной волчанкой нами выделены следующие варианты клинического течения у них цереброваскулярной патологии:

1. Стабильное течение ЦВП — 19 (26,1%) человек.
2. Медленно прогрессивное течение ЦВП — 24 (32,8%) человека.
3. Быстро прогрессивное течение ЦВП — 17 (23,3%) человек.

Статистическая обработка материала осуществлялась общепринятыми методами статистики пакета BIOSTAT, Statistica 6.1. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Оценка статистической значимости различий проводилась с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

#### **Стабильное течение ЦВП (19 человек).**

Клиническая характеристика варианта течения: на протяжении периода наблюдения у больных отсутствовали признаки нарастания сосудистой мозговой недостаточности.

Возраст: до 45 лет — 17 (89,5%) человек, от 45 до 59 лет — 2 (10,5%). Больных пожилого возраста не выявлено.

Степень выраженности хронической ЦВП: НПНКМ — у 12 (63,2%) человек, ДЭ I стадии — у 7 (36,8%). Дисциркуляторная энцефалопатия II и III стадий не диагностирована.

#### Клинический пример

Больная А. (история болезни № 17979/962). Начало заболевания — 2004 г. Начало наблюдения — апрель 2008 г. Возраст 37 лет.

Клинический диагноз: системная красная волчанка, хроническое течение, активность 1. Эритема лица, алопеция, васкулит сетчатки обоих глаз, вторичный антифосфолипидный синдром, отягощенный акушерский анамнез (выкидыши). Нейролюпус: начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, синдром вегетативной дисфункции по смешанному типу. Иммунологические нарушения: антитела к ДНК, LE-клетки. В анамнезе — гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, синдром Верльгофа, ложноположительная реакция Вассермана, антитела к фосфолипидам. Гипертоническая болезнь I стадии, НО.

Церебральные жалобы: общая слабость, головные боли в теменно-затылочной области (не менее двух раз в неделю), головокружение смешанного характера, периодический шум в голове, забывчивость, быстрая утомляемость — умственная и физическая, онемение пальцев рук.

Данные из анамнеза: считает больной себя с апреля 2004 г., когда после длительной инсоляции появился фотодерматит на лице, астенция, диффузная алопеция. До установления диагноза дважды были выкидыши на сроке 4-6 недель, других беременностей не было, в анамнезе апоплексия правого яичника. Курила в течение 5 лет.

Объективное обследование: АД 145/90 мм рт. ст.

Неврологический статус. ЧМН: I — обоняние не нарушено, II — зрение хорошее, III, IV, VI — движения глазных яблок в полном объеме, V — болевых точек на лице нет, VII — слабее выражена правая носогубная складка, VIII — слух не снижен, IX, X, X — голос не изменен, XII — язык расположен прямо; симптомы орального автоматизма: повышен нижнечелюстной рефлекс, рефлекс Маринеску с двух сторон; объем движений в конечностях полный, сила в руках и ногах достаточная, мышечный тонус не изменен, трофика мышц не нарушена. Сухожильные рефлексы: с шиловидного отростка повышены, равные, с расширенной рефлексогенной зоной с двух сторон, с кистевым феноменом Якобсона-Ласка с двух сторон, с бицепса повышены, равные, с трицепса повышены, равные, коленные рефлексы снижены, равные, ахилловы оживлены, равные, брюшные рефлексы живые, равные. Патологических рефлексов нет, чувствительность сохранена. Речь не нарушена. В позе Ромберга слегка покачивается, из позы не выходит. ПНП и КПП выполняет хорошо. Походка обычная. Вегетативные реакции: смешанный тип дисфункции. Вертебрология: объем движений не ограничен. Эмоциональная сфера: эмоционально лабильна.

Данные дополнительных методов исследования:

Липидограмма (в ммоль/л): ХС — 6,17, ХС ЛПВП — 1,94, ХС ЛПНП — 3,61, ХС ЛПОНП — 0,62, КА — 2,18, ТГ — 1,37.

Дуплексное исследование БЦА: изменение кровотока по обеим позвоночным артериям в покое и при ротационных пробах. Признаки гипертонической макроангиопатии. Оклюзионно-стенотических изменений кровотока по сонным, позвоночным и подключичным артериям нет.

МРТ головного мозга: умеренно выраженная наружная асимметричная гидроцефалия. МРТ-признаков очаговой патологии головного мозга не выявлено.

В процессе наблюдения характер и выраженность церебральных жалоб не изменились, новые жалобы не появились. В неврологическом статусе изменений не выявлено.

Окончание наблюдения — май 2012 г. Возраст 41 год.

Заключительный диагноз: системная красная волчанка, хроническое течение, активность 1. Эритема лица, алопеция, васкулит сетчатки обоих глаз, вторичный антифосфолипидный синдром, отягощенный акушерский анамнез (выкидыши). Нейролюпус: начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, синдром вегетативной дисфункции по смешанному типу. Иммунологические нарушения: антитела к ДНК, LE-клетки. В анамнезе — гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, синдром Верльгофа, ложноположительная реакция Вассермана, антитела к фосфолипидам. Гипертоническая болезнь I стадии, НО.

#### **Медленно прогрессирующее течение ЦВП (24 человека).**

Клиническая характеристика варианта течения: на протяжении периода наблюдения у больных наблюдалось медленное нарастание степени выраженности общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, диагностировались только ранние формы цереброваскулярной патологии. При этом случаев острых церебральных ишемий не отмечено.

Возраст: до 45 лет — 14 (58,3%) человек, от 45 до 59 лет — 10 (41,7%). Больных пожилого возраста не выявлено.

Степень выраженности хронической ЦВП: НПНКМ — у 7 (29,2%) человек, ДЭ — 17 (70,8%), в том числе I стадии — 13 (76,5%), II стадии — 4 (23,5%). Дисциркуляторная энцефалопатия III стадии не диагностирована.

#### Клинический пример

Больная К. (история болезни № 12349/609). Начало заболевания — 1987 г. Начало наблюдения — апрель 2007 г. Возраст 36 лет.

Клинический диагноз: системная красная волчанка, хроническое течение, активность 2. Полиартралгии, алопеция. Нейролюпус: симптоматическая эпилепсия в форме частых парциальных приступов с вегетативными (автономными) симптомами, развивающихся во вторично генерализованные; начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения (частые цефалгии, головокружения). Гематологический синдром: анемия. В анамнезе — олигоартрит, антитела к ДНК. Гипертоническая болезнь I стадии, НО.

Церебральные жалобы: наличие эпилептических приступов с потерей сознания, выраженная общая слабость, частые головные боли диффузного характера, головокружение несистемного характера, периодический шум в голове, нарушения памяти, быстрая утомляемость — умственная и физическая.

Данные из анамнеза: считает себя больной с 16 лет, когда впервые развился эпилептический приступ с потерей сознания, повторялись эпилептические приступы часто до 2001 г. Затем после родов и сильного психологического стресса появились артриты, алопеция, анемия. С 2006 г. наблюдается учащение эпилептических приступов.

Объективное обследование: АД 140/100 мм рт. ст.

Неврологический статус. ЧМН: I — обоняние не нарушено, II — зрение снижено, III, IV, VI — движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция ослаблена, V — болевых точек на лице нет, VII — слабее выра-

жена правая носогубная складка, VIII — слух не снижен, IX, X, X — голос не изменен, XII — язык чуть вправо; симптомы орального автоматизма: повышен нижнечелюстной рефлекс. Объем движений в конечностях полный, сила в руках и ногах достаточная, мышечный тонус изменен по смешанному типу, трофика мышц не нарушена. Сухожильные рефлексы: с шиловидного отростка повышены, равные, с расширенной рефлексогенной зоной с двух сторон, с кистевым феноменом Якобсона-Ласка с двух сторон, с бицепса повышены, равные, с трицепса повышены, равные. Коленные рефлексы снижены, равные, ахилловы оживлены, равные, брюшные рефлексы живые, равные. Патологических рефлексов нет, чувствительность сохранена. Речь не нарушена. В позе Ромберга слегка покачивается, из позы не выходит. ПНП и КПП выполняет без атаксии. Походка обычная. Вегетативные реакции: смешанный тип дисфункции. Вертебрология: объем движений позвоночника не ограничен. Эмоциональная сфера: эмоционально лабильна, эйфорична, критика снижена.

Данные дополнительных методов исследования:

Липидограмма (в ммоль/л): ХС — 5,56, ХС ЛПВП — 1,29, ХС ЛПНП — 3,71, ХС ЛПОНП — 0,56, КА — 3,31, ТГ — 1,25. Заключение: умеренно выраженная гиперлипидемия.

Дуплексное исследование БЦА: ЧСС — 110 ударов в минуту, кровоток с признаками высокого периферического сопротивления — признаки симпатикотонии. Асимметрия кровотока по ПА в покое. При ротационных пробах изменения кровотока по левой ПА, кровотока по правой ПА достоверно не лоцирован. Оклюзионно-стенотических изменений кровотока по сонным, позвоночным, подключичным артериям нет.

МРТ головного мозга: умеренно выраженная наружная гидроцефалия. Дистопия миндалин мозжечка.

В процессе наблюдения характер и выраженность церебральных жалоб нарастали: участился шум в голове, стало сильнее забрасывать в стороны при ходьбе, более неустойчивое внимание. За весь период наблюдения многократно зарегистрированы пароксизмальные состояния: вегетативные, вестибулярные, цефалгические и эпилептические. В неврологическом статусе нарастают вестибуло-координаторные и когнитивные нарушения.

Окончание наблюдения — сентябрь 2011 г. Возраст 40 лет.

Заключительный диагноз: системная красная волчанка, хроническое течение, активность 2. Полиартралгии, алопеция. Нейролюпус: симптоматическая эпилепсия в форме частых парциальных приступов с вегетативными (автономными) симптомами, развивающихся во вторично генерализованные; дисциркуляторная энцефалопатия I стадии (легкие вестибулокоординаторные и когнитивные нарушения). Гематологический синдром: анемия. В анамнезе олигоартрит, антитела к ДНК. Гипертоническая болезнь I стадии, НО.

**Быстро прогрессирующее течение ЦВП (17 человек).** Клиническая характеристика варианта течения: на протяжении периода наблюдения хроническая ЦВП характеризовалась быстрым прогрессированием очаговой и общемозговой симптоматики, дисциркуляторная энцефалопатия нередко прогрессировала во II и III стадии. При этом часто регистрировались случаи переходящих нарушений мозгового кровообращения и/или ишемических инсультов.

Возраст: до 45 лет — 3 (17,6%) человека, от 45 до 59 лет — 11 (64,8%), от 60 до 74 лет — 3 (17,6%).

Степень выраженности хронической ЦВП: НПНКМ — у 1 (5,9%) человека, ДЭ — 16 (94,1%). ДЭ по стадиям: I стадия — 6 (37,5%), II стадия — 9 (56,2%), III стадия — 1 (6,3%) больная.

Клинический пример

Больная Б. (история болезни № 18302/981). Начало заболевания — 1976 г. Начало наблюдения — январь 2006 г. Возраст 53 года.

Клинический диагноз: системная красная волчанка,

хроническое течение, активность 2. Генерализованный кожный васкулит. Вторичный антифосфолипидный синдром: сетчатое ливедо, в анамнезе привычное невынашивание беременности, рецидивирующие тромбозы флебиты. Нейролюпус: дисциркуляторная энцефалопатия II стадии с преимущественной заинтересованностью вертебрально-базиллярного бассейна (последствия ишемического инсульта в 1998 г., умеренные вестибулокоординаторные нарушения, умеренно выраженный амиостатический симптомокомплекс, умеренные когнитивные нарушения); полинейропатия верхних и нижних конечностей, смешанная форма; синдром вегетативной дисфункции надсегментарного уровня, перманентное течение с частыми синкопальными состояниями. Люпус-нефрит с изолированным мочевым синдромом, артериальной гипертензией, ХПН2. Гематологический синдром: тромбоцитопения, анемия. Иммунологические нарушения: антитела к ДНК. В анамнезе — LE-клетки.

Церебральные жалобы: практически постоянные головные боли диффузного характера, ощущение дрожи в теле, слабость в правых и левых конечностях, головокружение смешанного характера, ходьба чаще всего с опорой из-за неустойчивой походки, почти постоянный шум в голове, нарушения памяти, внимания, невозможность себя обслуживать в социальном аспекте (снижение бытовых навыков), выраженная общая слабость, постоянная утомляемость — умственная и физическая.

Данные из анамнеза: считает себя больной с 23 лет, когда после стресса развился острый тромбоз правой голени, после чего наблюдались длительно незаживающие трофические язвы нижних конечностей. В анамнезе более 10 выкидышей. Церебральные жалобы появились с 30 лет (1983 г.), в 1998 г. развился ишемический инсульт в левом каротидном бассейне. В последующем неоднократно регистрировались церебральные гипертонические кризы и транзиторные ишемические атаки в ВББ.

Объективное обследование: АД 175/100 мм рт. ст.

Неврологический статус. ЧМН: I — обоняние снижено, II — зрение снижено, III, IV, VI — движения глазных яблок ограничены снаружки с двух сторон, конвергенция ослаблена, V — болевых точек на лице нет, VII — слабая выражена правая носогубная складка, ниже правый угол рта, VIII — слух снижен, IX, X, X — голос тихий, XII — язык чуть вправо; симптомы орального автоматизма: высокий нижнечелюстной рефлекс; объем движений в конечностях ограничен, сила в руках и ногах до 3,5-4 баллов, мышечный тонус изменен по смешанному типу, гипотрофия мышц, более выраженная в дистальных отделах ног. Сухожильные рефлексы: снижены, ярче справа. Патологические рефлексы: двусторонний симптом Бабинского. Чувствительность снижена по типу «перчаток» и «носков». Речь дизартричная. В позе Ромберга падает назад. ПНП и КПП выполняет с выраженными явлениями атаксии с двух сторон. Походка атактическая. Вегетативные реакции: смешанный тип дисфункции. Вертебрология: объем движений ограничен в шейном и поясничном отделах позвоночника. Эмоциональная сфера: выраженный астено-депрессивный синдром.

Данные дополнительных методов исследования:

Липидограмма (в ммоль/л): ХС — 5,85, ХС ЛПВП — 0,92, ХС ЛПНП — 4,16, ХС ЛПОНП — 0,77, КА — 5,30, ТГ — 1,71.

Дуплексное исследование БЦА: ЭХО-графическая картина патологической извитости ВСА слева и извитости позвоночных артерий с обеих сторон. Позвоночная артерия справа малого диаметра.

МРТ головного мозга: на фоне выраженной дисциркуляторной энцефалопатии, лейкоареоза — признаки последствий нарушения мозгового кровообращения с формированием арachноидальных кист с сопутствующим глицозом в височно-теменной области головного мозга слева. Внутренняя и наружная гидроцефалия.

За период наблюдения достаточно быстро нарастала очаговая и общемозговая симптоматика, также прогрессировали когнитивные нарушения — до грубо-выраженных. Необходимо отметить, что хроническую ЦВП сопровождала симптоматическая артериальная гипертензия на фоне волчаночного нефрита и частые обострения аутоиммунного процесса в сочетании с вторичным антифосфолипидным синдромом. В 2009 г. повторный ишемический инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне. Таким образом, к концу периода наблюдения дисциркуляторная энцефалопатия была III стадии.

Окончание наблюдения — июнь 2010 г. Возраст 57 лет.

Заключительный диагноз: системная красная волчанка, хроническое течение, активность 2. Генерализованный кожный васкулит. Вторичный антифосфолипидный синдром: сетчатое ливедо, в анамнезе привычное невынашивание беременности, рецидивирующие тромбозы. Нейролюнус: дисциркуляторная энцефалопатия III стадия с преимущественной заинтересованностью вертебрально-базиллярного бассейна (последствия ишемического инсульта в левом каротидном бассейне в 1998 г. и в вертебрально-базиллярном бассейне в 2008 г.). Выраженные вестибулокоординаторные нарушения, выраженный амиостатический симптомокомплекс, грубовыраженные когнитивные нарушения; полинейропатия верхних и нижних конечностей, смешанная форма. Синдром вегетативной дисфункции надсегментарного уровня, перманентное течение с частыми синкопальными состояниями. Люпус-нефрит с изолированным мочевым синдромом, артериальной гипертензией, ХПН2. Гематологический синдром: тромбоцитопения, анемия. Иммунологические нарушения: антитела к ДНК. В анамнезе — LE-клетки. Первичная подагра, тофусная форма, множественные тофусы, с суставными атаками 1-3 раза в год, подагрическая нефропатия по типу интерстициального нефрита, ХПН2. Хронический гастрит, дуоденит, ремиссия. ЖКБ: хронический калькулезный холецистит. Системный остеопороз на фоне приема глюкокортикостероидов, искусственной менопаузы.

Таким образом, нами выделено 3 варианта клинического течения ЦВП: стабильное, медленно прогрессирующее и быстро прогрессирующее.

Углубленное изучение характера, факторов риска ЦВП и выраженности периодов декомпенсации при вышеуказанных вариантах ее клинического течения у женщин, больных системной красной волчанкой, позволило разделить эти варианты на два основных типа течения — благоприятный и неблагоприятный. К благоприятному мы отнесли стабильное и медленно прогрессирующее течение, к неблагоприятному — быстро прогрессирующее течение.

Благоприятный тип течения выявлен у 43 (71,7%) больных, в том числе стабильное течение — у 19 (44,2%), медленно прогрессирующее — у 24 (55,8%). Неблагоприятный тип течения отмечен у 17 (28,3%) больных.

Среди последних с ранними формами хронической ЦВП (НПНКМ и ДЭ I стадии) было 6 (41,2%) человек, с признаками ДЭ II и III стадий — 10 (58,8%). При благоприятном типе течения с ранними формами хронической ЦВП (НПНКМ и ДЭ I стадии) было 39 (90,7%) человек, с признаками ДЭ II и III стадий — 4 (9,3%).

Структура хронической ЦВП у больных СКВ при благоприятном и неблагоприятном типах течения ЦВП представлена в таблице 1.

Нами проведен сравнительный анализ факторов риска ЦВП при благоприятном и неблагоприятном типах ее течения у больных СКВ (таблица 2).

Таблица 1

Структура хронической цереброваскулярной патологии при разных типах ее течения у больных системной красной волчанкой (n=60)

Вид хронической ЦВП	Благоприятный тип течения, абс. (%) (n=43)	Неблагоприятный тип течения, абс. (%) (n=17)
НПНКМ	19 (44,2)	1 (5,9)
ДЭ всего	24 (55,8)	16 (94,1)
ДЭ I стадии	20 (83,3)	6 (37,5)
ДЭ II стадии	4 (16,7)	9 (56,2)
ДЭ III стадии	-	1 (6,3)

Как видно из результатов исследования, благоприятный тип течения ЦВП статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) встречался у женщин молодого возраста (до 44 лет), в то время как неблагоприятный — в возрасте от 45 до 59 лет ( $p < 0,05$ ). Больные пожилого возраста с благоприятным типом течения ЦВП не выявлены, с неблагоприятным типом течения наблюдались редко.

Гипокинезию одинаково часто диагностировали при обоих типах течения ЦВП (в 100% случаев), что, скорее всего, связано с проявлениями основного заболевания (мышечно-суставной синдром, выраженный астенический синдром и др.). Избыточную массу тела также наблюдалась практически одинаково часто, что можно объяснить не только вышеуказанными висцеральными синдромами при СКВ, но и длительным приемом глюкокортикостероидов.

Артериальную гипертензию, заболевания сердца и вертеброгенную патологию шейного отдела позвоноч-

Таблица 2

Частота (в %) факторов риска цереброваскулярной патологии при разных типах ее течения у больных системной красной волчанкой

Фактор риска	Тип течения	
	Благоприятный (n=43)	Неблагоприятный (n=17)
Возраст:		
-до 44 лет	72,1*	17,6
-45-59 лет	23,2	70,6*
-60-74 года	4,7	11,8*
Гипокинезия	100	100
Избыточная масса тела	93,0	76,5
Поражения БЦА,	65,1	76,5
из них:		
стенозирующие	-	4,2
Психозомоциональное напряжение	75,0	81,3
Дислипидемия	93,0	100
Артериальная гипертензия	34,9	58,9
Курение	20,9	17,6
Заболевания сердца	16,3	23,5
Сахарный диабет	4,7	-
Вертеброгенная патология шейного отдела позвоночника	14,0	23,5
Отягощенная наследственность	46,4	46,9
Антифосфолипидный синдром	25,0	52,9
Антитела к фосфолипидам	27,9	52,9
Тромбозы	20,9	29,4
Отягощенный акушерский анамнез	32,6	52,9
Синдром Рейно	65,1	64,7
Капилляриты	30,2	29,4
Волчаночный нефрит	65,1	64,7
Гематологический синдром:		
анемия	34,9	41,1
тромбоцитопения	16,3	29,4

Примечание: — \* — статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) между группами.

ника намного чаще выявляли у больных при неблагоприятном типе течения ЦВП.

Дислипидемию, поражения брахиоцефальных артерий и психоэмоциональное напряжение несколько чаще отмечали у женщин с неблагоприятным течением ЦВП.

Курение, сахарный диабет и отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии встречались практически с одинаковой частотой независимо от типа течения ЦВП.

Из специфических факторов риска у лиц с неблагоприятным течением ЦВП на фоне волчаночного процесса чаще отмечали антифосфолипидный синдром, наличие антител к фосфолипидам, отягощенный акушерский анамнез, тромбоцитопению и анемию.

Синдром Рейно, капилляриты и волчаночный нефрит встречались примерно с одинаковой частотой и не зависели от типа течения ЦВП.

Таким образом, на основании полученных данных выделено три варианта клинического течения цереброваскулярной патологии у больных системной красной волчанкой женщин: стабильное, медленно прогрессирующее и быстро прогрессирующее. Два первых — стабильное и медленно прогрессирующее — отнесены к

благоприятному типу течения цереброваскулярной патологии. Быстро прогрессирующее было определено как неблагоприятный тип течения ЦВП.

Этот тип отмечен более чем у четверти обследованных больных СКВ, имеющих тот или иной вид цереброваскулярной патологии. Отчетливое прогрессирование хронической ЦВП при системной красной волчанке статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдали у женщин среднего возраста (45-59 лет). При неблагоприятном типе течения ЦВП установлено быстрое прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии.

Неблагоприятному типу течения ЦВП чаще способствуют артериальная гипертензия, заболевания сердца, гипокинезия, избыточная масса тела и вертеброгенная патология шейного отдела позвоночника.

Из специфических факторов риска, характерных только для системной красной волчанки, неблагоприятному типу течения ЦВП способствуют отягощенный акушерский анамнез, наличие антител к фосфолипидам, анемия и тромбоцитопения.

Синдром Рейно, капилляриты и волчаночный нефрит не являются определяющими факторами прогрессивности цереброваскулярной патологии у женщин, больных СКВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грачев Ю.В. Неврологические проявления системных ревматических заболеваний // Неврологический журнал. — 2007. — № 6. — С. 4-9.
2. Тул Д.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга: руководство для врачей. — Пер. с англ. — 6 изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 608 с.
3. Иванова М.М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) // Терапевтический архив. — 2001. — №5. — С. 25-29.
4. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М.: Медицина, 2003. — 256 с.
5. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1997. — № 6. — С. 59-65.
6. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Кошелева Н.М., Решетняк Т.М. Сосудистые головные боли и антитела к фосфолипидам. // Патфизиология и фармакология боли (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I конференции Российской ассоциации по изучению боли (19-21 окт. 1993 г.). — М., 1993. — С. 84.
7. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004. — 440 с.

8. Насонова В.А. Системная красная волчанка. — М.: Медицина, 1972. — 230 с.
9. Спиринов Н.Н. Нейромоторный аппарат, вегетативная нервная система и неспецифические структуры головного мозга при системных васкулитах: Дисерт. ... д-ра мед. наук. — Ярославль, 1994. — 280 с.
10. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. — 744 с.
11. Formiga F., Meco J.F., Pinto X., et al. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. // Lupus. — 2001. — Vol. 10. — P. 359-363.
12. Jimenes S., Garcia-Criado M.A., Tassies D. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. // Rheumatology. — 2005. — Vol. 44(6). — P. 756-761.
13. Petri M., Spence D., Bone L.R., Hochberg M.C. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. // Medicine (Baltimore). — 1992. — Vol. 71(5). — P. 291-302.
14. Urowitz M., Gladman D., Bruce I. Atherosclerosis and Systemic lupus erythematosus. // Curr Opin Rheumatol. — 2000. — Vol. 2. — P. 19-23.

## REFERENCES

1. Grachev Y.V. Neurological manifestations of systemic rheumatic diseases // Nevrologicheskij zurnal. — 2007. — № 6. — P. 4-9. (in Russian)
2. Tul D.F. Vascular diseases of the brain: a guide for physicians: a guide for physicians. — Translation from English. — 6 edition. — Moscow: GAOTAR-Media, 2007. — 608 p. (in Russian)
3. Ivanova M.M. CNS-lupus: problems and achievements (results of the 10-year clinical and instrumental study) // Terapevticheskij archiv. — 2001. — №5. — P. 25-29. (in Russian)
4. Kalashnikova L.A. Neurology antiphospholipid syndrome. — Moscow: Meditsina, 2003. — 256 p. (in Russian)
5. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Aleksandrova E.N. and other. Antibodies to phospholipids and ischemic disorders of cerebral circulation at a young age // Zurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. — 1997. — № 6. — P. 59-65. (in Russian)
6. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Kosheleva N.M. Reshetnyk T.M. Vascular headaches and antibodies to phospholipids // Pathophysiology and pharmacology pain (experimental and clinical aspects): Tez. dokl. I konferencii Rossijskoj asociacii po izucheniyu boli (19-21 oct. 1993). — Moscow, 1993. — P. 84. (in Russian)
7. Nasonov E. L. Antiphospholipid syndrome. — Moscow: Litterra, 2004. — 440 p. (in Russian)

8. Nasonova V. A. Systemic lupus erythematosus. — Moscow: Meditsina, 1972. — 230 p. (in Russian)
9. Spirin N.N. Neuromotor system, vegetative nervous system and non-specific cerebral structures in systemic vasculitis: Dissertac. ... d-ra med. nauk. — Yaroslavl, 1994. — 280 p. (in Russian)
10. Ychno N.N., Shtulman D.R. Diseases of the nervous system: Rukovodstvo dly vrachej. — Moscow: Meditsina, 2001. — 744 p. (in Russian)
11. Formiga F., Meco J.F., Pinto X., et al. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. // Lupus. — 2001. — Vol. 10. — P. 359-363.
12. Jimenes S., Garcia-Criado M.A., Tassies D. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. // Rheumatology. — 2005. — Vol. 44(6). — P. 756-761.
13. Petri M., Spence D., Bone L.R., Hochberg M.C. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. // Medicine (Baltimore). — 1992. — Vol. 71(5). — P. 291-302.
14. Urowitz M., Gladman D., Bruce I. Atherosclerosis and Systemic lupus erythematosus. // Curr Opin Rheumatol. — 2000. — Vol. 2. — P. 19-23.

**Информация об авторах:** Файзулина Дина Леонидовна — врач-невролог, к.м.н., 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, неврологическое отделение Иркутской городской клинической больницы №1, e-mail: dinalf@bk.ru;  
Шпрах Владимир Викторович — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.  
**Information About of Authors:** Faizulina Dina Leonidovna — neurologist, PhD, MD, 664046, Irkutsk, Baikal'skaya str., 118, neurological Department of the Irkutsk city clinical hospital №1, e-mail: dinalf@bk.ru;  
Sprach Vladimir Viktorovich — Head of Department, PhD, MD, Professor.

© ГОЛОДНИКОВ М.А., ЗУБКОВ Р.А., ДВОРНИЧЕНКО В.В., ЗАГАЙНОВ А.С., ГОРБАНЁВА О.А., ПЛЁНКИН С.М. — 2014  
УДК 616.33-006; 616-089; 617.5

### ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА

Михаил Андреевич Голодников<sup>1</sup>, Роман Александрович Зубков<sup>2</sup>, Виктория Владимировна Дворниченко<sup>1,2</sup>,  
Александр Сергеевич Загайнов<sup>1</sup>, Оксана Александровна Горбанёва<sup>1</sup>, Сергей Михайлович Плёнкин<sup>3</sup>  
(<sup>1</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; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>3</sup>Областной онкологический диспансер, Иркутск, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** Цель исследования — изучение влияния предоперационной химиотерапии на выживаемость пациентов с раком желудка, подвергшихся радикальному хирургическому лечению. Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт у 772 пациентов с раком желудка, которым проводилось лечение в ГБУЗ ООД в период с 2000 по 2012 год. Критериями включения были: 1) низкодифференцированная аденокарцинома желудка 2) радикальная операция. Критерии исключения: 1) наличие другого онкологического заболевания 2) резекция желудка в анамнезе 3) IV стадия опухолевого процесса 4) возраст старше 55 лет. Отобрано 150 пациентов, которые были разделены на две группы. В первой группе (n=78) лечение начинали с операции, во второй (n=72) — с химиотерапии. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, по распределению стадий опухолевого процесса и объему операций. Среднее время наблюдения в первой группе составило 43,2±27,4 мес., медиана 37,6 месяца, во второй 57±28,7 мес., медиана 61,3 месяца. Однолетняя выживаемость в первой и второй группе составила 90,9±3,3% и 97,2±1,9% (P=0,17), а трехлетняя 69,7±5,5% и 85,5±4,2% соответственно (P=0,023). Медиана выживаемости в группах в настоящее время недостигнута. При сравнении кривых выживаемости в группах с использованием критерия Гехана-Вилкоксона P=0,037. Выживаемость выше в группе пациентов, которым лечение начинали с химиотерапии. Использование предоперационной химиотерапии позволяет улучшить показатели выживаемости пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой желудка в возрастной группе до 55 лет.

**Ключевые слова:** рак желудка, предоперационная химиотерапия, неoadъювантная химиотерапия, хирургическое лечение, гастрэктомия, лимфодиссекция.

### PRELIMINARY RESULTS OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF POORLY DIFFERENTIATED ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH

M.A. Golodnikov<sup>1</sup>, R.A. Zubkov<sup>2</sup>, V.V. Dvornichenko<sup>1,2</sup>, A.S. Zagainov<sup>1</sup>, O.A. Gorbanyova<sup>1</sup>, S.M. Pljonkin<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Russia; <sup>3</sup>Irkutsk Regional Oncological Clinic, Russia)

**Summary.** Purpose — study of the effect of preoperative chemotherapy on survival of patients with gastric cancer who underwent radical surgery. We corrected the analysis of case histories and outpatient cards of 772 patients with gastric cancer, who was treated in Regional oncological clinic from 2000 to 2012. Inclusion criteria were: 1) low-grade adenocarcinoma of stomach 2) radical operation. Exclusion criteria were: 1) another oncologic disease 2) distal resection of stomach in anamnesis 3) IV stage of tumor 4) age over 55 years. We selected 150 patients who were divided into two groups. In the first group (n=78) treatment was started with operation, in the second group (n=72) treatment was started with a chemotherapy. The groups were comparable on sex, age, on distribution of stages of tumoral process and volume of operations. Average time of observation in the first group amounted to 43,2±27,4 months, a median — 37,6 months, in the second — 57±28,7 months, a median — 61,3 months. The one-year survival in the first and second group amounted to 90,9±3,3% and 97,2±1,9% (P=0,17), and three-year — 69,7±5,5% and 85,5±4,2% respectively (P=0,023). At present the median of survival in the groups has not been reached. We used to compare survival curves in groups on the criterion of Gehan-Wilcoxon P=0,037. In the group of patients with preoperative chemotherapy, the survival was higher. The use of preoperative chemotherapy allows to improve indicators of survival of patients with immature adenocarcinoma of stomach in age group till 55 years.

**Key words:** gastric cancer, preoperative chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, surgical treatment, gastrectomy, lymph node dissection.

Рак желудка (РЖ) желудка занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Иркутской области и составляет 7,5% за 2012 год. Хотя отмечено постепенное снижение заболеваемости, в структуре смертности РЖ продолжает занимать второе место [1,3]. Хирургическое лечение является единственным методом, позволяющим добиться выздоровления, однако результаты операций остаются неудовлетворительными [4,11].

Радикальные операции с расширенной лимфодис-

секцией, зачастую не дают удовлетворительных результатов, особенно, у пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой желудка (НАЖ). Доля пациентов с НАЖ постепенно увеличивается, особенно у пациентов молодого возраста [4,5,6].

Использование у пациентов с НАЖ предоперационной химиотерапии (ПХ) предположительно улучшает результаты лечения этой группы пациентов [8,10].

**Цель работы:** изучение влияния ПХ на выживаемость пациентов с раком желудка, подвергшихся радикальному хирургическому лечению.

## Материалы и методы

Таблица 1

Характеристика исследованных групп

Критерий	Группа без ПХ (n=78)	Группа с ПХ (n=72)	Значение P
Пол: Мужской (%) Женский (%)	47,4 50	52,6 50	0,88
Возраст (год): Медина Среднее ( $\mu \pm \sigma$ )	49 [44-53] 47,1 $\pm$ 7,6	47 [37,5-52] 44,6 $\pm$ 8,8	0,073
Стадия (чел.): IA IB II IIIA IIIB	14 7 28 20 9	20 10 22 12 8	0,215 0,489 0,603 0,254 0,861

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 772 пациентов с установленным диагнозом рак желудка, которым проводилось лечение в ГБУЗ ООД в период с 2000 по 2012 год. Все больные были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению больных раком желудка «Ассоциации онкологов России» 2013 года. У всех пациентов собраны жалобы и анамнез, произведено физикальное обследование. Больным проведено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с обязательной полифокальной биопсией, с последующим гистологическим и цитологическим исследованием биопсийного материала, рентгенологическое исследование желудка с использованием взвеси сульфата бария. Для уточнения размеров опухоли, глубины инвазии стенки желудка, исключения роста в соседние органы и оценки состояния регионарных лимфоузлов, проводилась эндосонография желудка с частотой датчика 7,5 МГц. Для исключения метастатического поражения регионарных и забрюшинных лимфоузлов, печени, исключения наличия асцита выполнялось УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства и КТ/МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением. Для исключения метастатического поражения легких, лимфоузлов средостения, выполнялась рентгенография грудной клетки или КТ/МСКТ органов грудной клетки. Женщины были осмотрены гинекологом с последующим выполнением УЗИ органов малого таза для исключения метастатического поражения яичников, исключения асцита и признаков канцероматоза брюшины малого таза. Перед проведением ПХ всем пациентом выполнялась диагностическая лапароскопия. Во время исследования оценивались признаки прорастания опухоли в серозную оболочку желудка и прилежащие органы, проводился осмотр висцеральной и париетальной брюшины с биопсией подозрительных участков для исключения канцероматоза брюшины, осмотр и инструментальная пальпация печени для исключения метастатического поражения. При наличии асцитической жидкости в брюшной полости проводился ее забор, а при отсутствии — выполнялись перитонеальные смывы брюшной полости с последующим цитологическим исследованием [9].

Критерии включения в исследование стали:

1) гистологически подтвержденная НАЖ (аденокарцинома G3 и G4, перстневидно-клеточный и муцинозный рак желудка);

2) проведение радикального хирургического лечения.

Критерии исключения следующие:

1) наличие другого онкологического заболевания, способного повлиять на отдаленную выживаемость;

2) ранее перенесенная резекция желудка;

3) IV стадия опухолевого процесса;

4) возраст старше 55 лет.

Критериям отбора соответствовало 150 пациентов. Исследование было одобрено комитетом по этике ООД согласно протоколу заседания №12 от 11.10.2009 г. Все больные выражали предварительное согласие на обработку их клинических данных в научном исследовании.

Все больные были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, лечение которых начинали с радикальной операции. Во вторую группу, лечение которых начинали с ПХ. В первой группе было 78 пациентов, во второй 72 человека.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту, что нашло отражение в таблице 1. Послеоперационное стадирование проводилось в соответствии рекомендациями 6-го издания классификации Международного противоракового союза (International Union Against Cancer, UICC) 2002 г. Распределение по стадиям в исследуемых группах было сопоставимым, данные представлены в таблице 1.

Пациентам группы с ПХ после комплексного обследования с определением размеров опухолевого поражения, формы роста, глубины инвазии опухоли при эндоскопическом исследовании, рентгеноскопии желудка и эндосонографическом исследовании на основании консилиума врачей в составе радиолога, химиотерапевта и хирурга-онколога назначалось 2 курса ПХ. После их окончания, через 2-3 недели, проводилось контрольное эндоскопическое исследование с обязательной биопсией опухоли. Эндоскопическое исследование проводилось тем же специалистом, что и до проведения химиотерапии. Оценивалась эндоскопическая динамика опухолевого процесса. К положительной динамике мы относили: уменьшение размеров опухоли, уменьшение перифокальной инфильтрации, уменьшение глубины язвенного дефекта, частичное или полное рубцевание язвенного дефекта [2]. При гистологическом исследовании биопсийного материала оценивались критерии лечебного патоморфоза: митотический индекс, наличие дистрофически измененных опухолевых клеток, наличие очагов некроза, число остаточных опухолевых клеток и степень фиброза, оценивалась вакуолизация и эозинофилия цитоплазмы опухолевых клеток, явления пикноза ядер, степень воспалительной инфильтрации [6,12]. При положительной эндоскопической динамике и выраженных явлениях лечебного патоморфоза опухоли (3-4 степени) пациентам проводили еще два курса ПХ по прежней схеме, с последующим повторным эндоскопическим исследованием [7].

Схема ELF (этопозид, 5-фторурацил, лейковорин) использовалась у 34 человек (47,2%), DCXF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил, лейковорин) у 23 пациентов (32%), на схему LF (5-фторурацил, лейковорин) приходилось 9,7%, на другие схемы суммарно пришлось около 10%.

Два курса ПХ проведено у 35 (48,6%) пациентов, четыре курса химиотерапии назначали 35 больным, шесть курсов химиотерапии было проведено у двух человек (2,8%). После окончания химиотерапии хирургический этап лечения проводился через 4-5 недель.

Всем пациентам на этапе хирургического лечения выполнялся один из вариантов операции: дистальная субтотальная резекция желудка, гастрэктомия или комбинированная гастрэктомия. Все операции сопровождался уровнем лимфодиссекцией (ЛД) в объеме D-2 или D-3 (таблица 2).

Таблица 2

Распределение исследуемых групп по операциям

Вид операции	Группа без ПХ (n=78)	Группа с ПХ (n=72)	Значение P
Дистальная субтотальная резекция ЛД-D2 (чел.)	13	3	0,016
Гастрэктомия (чел.): ЛД-D2 ЛД-D3	16 1	14 3	0,967 0,35
Комбинированная гастрэктомия (чел.): ЛД-D2 ЛД-D3	35 13	37 15	0,526 0,657



На долю комбинированных гастрэктомий в первой группе приходилось 61,5% операций, во второй 72,2% ( $P=0,225$ ), на долю гастрэктомий 21,8% и 23,6% соответственно ( $P=0,944$ ). На долю дистально субтотальной резекции желудка приходится 13 операций (16,7%) в первой группе и 3 (4,2%) во второй. Из таблицы 2 видно, что группы были не сопоставимы по числу выполненных дистальных субтотальных резекций желудка. Вероятно, это могло быть обусловлено стремлением хирурга к большей радикальности операции у пациентов с предоперационной химиотерапией.

Адьювантная химиотерапия проводилась в первой группе у 28 (35,9%) человек, в 75% случаев применялась схема LF. Во второй группе послеоперационная химиотерапия проводилась преимущественно по такой же схеме, что и до операции. Адьювантная химиотерапия в группе с ПХ проведена у 29 (40,3%) пациентов, разница в группах статистически незначима ( $P=0,7$ ).

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов статистики. Для оценки различий качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, а также двусторонний вариант точного критерия Фишера; для оценки различий количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для описания общей выжи-

Таблица 3

Выживаемость в исследуемых группах

Показатель выживаемости	Группа без ПХ (n=78)	Группа с ПХ (n=72)	Значение P
1-летняя выживаемость	90,9±3,3%	97,2±1,9%	0,17
3-летняя выживаемость	69,7±5,5%	85,5±4,2%	0,023
Медиана выживаемости	Недостигнута	Недостигнута	-

ваемости использовались актуариальные методы. С целью оценки функции выживания использовали метод построения таблиц дожития и множительных оценок Каплана-Майера, а также медиану выживания и среднюю продолжительность жизни. Для оценки различий функции выживаемости в группах использовали критерий Гехана-Вилкоксона. Во всех случаях различия между группами считали значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 0,05. Статистическая обработка материала проведена при помощи прикладного пакета программ «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft, Inc США 1999 г.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20. №3. Прил. 1. — С. 8-156.
2. Белоногов А.В., Лалетин В.Г., Барышников Е.С. Эндохирургическое лечение больных полипами и ранними формами рака желудка. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2006. — № 9. — С. 100-103.
3. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Ушакова И.В. Рак желудка в регионе Сибири и Дальнего Востока (1991-2005 гг.). // Сибирский онкологический журнал. — 2009. — №3. — С. 36-43.
4. Неред С.Н., Клименков А.А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования. // Вопросы онкологии. — 2005. — Т. 51. №1. — С. 75-80.
5. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Давтян А.Г. Сравнительный анализ клинических проявлений и особенностей метастазирования дифференцированной аденокарциномы и недифференцированного рака желудка. // Сибирский онкологический журнал. — 2012. — №4. — С. 20-24.
6. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M., et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. // Cancer. — 2000. — Vol. 89 (7). — P. 1418-1424.
7. Borch K., Jonsson B., Tarpila E., et al. Changing pattern of

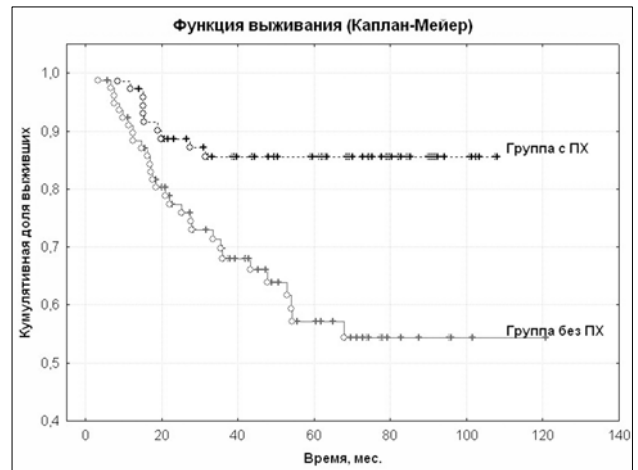


Рис. 1. График функции выживаемости в исследуемых группах

## Результаты и обсуждения

Среднее время наблюдения в первой группе составило  $43,2 \pm 27,4$  мес., медиана составила 37,6 месяца, во второй  $57 \pm 28,7$  мес., а медиана — 61,3 месяца.

При анализе выживаемости в исследуемых группах с использованием метода построения таблиц дожития и множительных оценок Каплана-Майера получены следующие данные, которые представлены в таблице 3. Разница в 3-летней выживаемости статистически значима.

Кривые функции выживаемости представлены на рисунке 1. При сравнении кривых выживаемости в исследуемых группах с использованием критерия Гехана-Вилкоксона  $P=0,037$ . Таким образом, разница в кривых выживаемости в исследуемых группах статистически значима. Выживаемость выше в группе пациентов, которым на первом этапе лечения проводилась химиотерапия.

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что использование предоперационной химиотерапии позволяет улучшить показатели выживаемости пациентов с НЖК в возрастной группе до 55 лет.

histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. // Br. J. Surg. — 2000. — Vol. 87 (5). — P. 618-626.

8. Schuhmache Cr, Stephan Gretschel S., Florian Lordick Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European organisation for research and treatment of cancer randomized trial 40954. // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 5210-5218.

9. Dalal K.D., Woo Y., Kelly K., et al. Detection of micrometastases in peritoneal washings of gastric cancer patients by the reverse transcriptase polymerase chain reaction. // Gastric Cancer. — 2008. — Vol. 11. — P. 206-213

10. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. // New Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 11-20.

11. Hartgrink H.H., van de Velde C.J.H., Putter H. et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized dutch gastric cancer group trial. // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 2069-2077.

12. Mirza V., Naveed V., Hayes S. et al. Assessment of histopathological response in gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma following neoadjuvant chemotherapy: which scoring system to use? // ISRN Pathology. — 2012. — Vol. 2013. — P. 1-8.

## REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel E.M. Cancer statistics in Russia and CIS in 2007. // Vestnik Rossijskogo Onkologicheskogo Nauchnogo Tsentra imeni N.N. Blokhina RAMN. — 2009. — Vol. 20. №3. suppl. 1. — P. 8-156. (in Russian)
2. Belonogov A.V., Laletin V.G., Baryshnikov E.S. Results of endosurgical treatment of stomach polyps and early forms of stomach cancer. // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2006. — №9. — P. 100-103. (in Russian)
3. Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Ushakova I.V. Gastric cancer incidence in Siberia and Russian Far East. // Sibirskij Onkologicheskij Zurnal. — 2009. — №3. — P. 36-43. (in Russian)
4. Nered S.N., Klimenkov A.A. Surgery for gastric carcinoma in patients with high risk of peritoneal metastases. // Voprosy onkologii. — 2005. — Vol. 51. №1. — P. 75-80. (in Russian)
5. Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Davtyan A.G. Comparative analysis of clinical manifestations of metastasis of differentiated adenocarcinoma and undifferentiated gastric cancer. // Sibirskij Onkologicheskij Zurnal. — 2012. — №4. — P. 20-24. (in Russian)
6. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M., et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. // Cancer. — 2000. — Vol. 89 (7). — P. 1418-1424.
7. Borch K., Jonsson B., Tarpila E., et al. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. // Br. J. Surg. — 2000. — Vol. 87 (5). — P. 618-626.
8. Schuhmache Cr, Stephan Gretschel S., Florian Lordick Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European organisation for research and treatment of cancer randomized trial 40954. // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 5210-5218.
9. Dalal K.D., Woo Y., Kelly K., et al. Detection of micrometastases in peritoneal washings of gastric cancer patients by the reverse transcriptase polymerase chain reaction. // Gastric Cancer. — 2008. — Vol. 11. — P. 206-213.
10. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. // New Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 11-20.
11. Hartgrink H.H., van de Velde C.J.H., Putter H., et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized dutch gastric cancer group trial. // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 2069-2077.
12. Mirza V., Naveed V., Hayes S., et al. Assessment of histopathological response in gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma following neoadjuvant chemotherapy: which scoring system to use? // ISRN Pathology. — 2012. — Vol. 2013. — P. 1-8.

**Информация об авторах:** Голодников Михаил Андреевич — аспирант кафедры, 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, тел. (3952) 214237, e-mail: mgorodnikov@yandex.ru; Зубков Роман Александрович — ассистент кафедры, заведующий отделением, к.м.н.; Дворниченко Виктория Владимировна — профессор, заведующий кафедрой, главный врач, д.м.н.; Загайнов Александр Сергеевич — аспирант кафедры; Горбанёва Оксана Александровна — аспирант кафедры; Плёнкин Сергей Михайлович — врач-онколог.

**About of autors:** Golodnikov Mihail Andreevich — graduate student, 664035, Irkutsk, Frunze st., 32, tel. (3952) 214237, e-mail: mgorodnikov@yandex.ru; Zubkov Roman Aleksandrovich — MD, PhD, of the department; Dvornichenko Viktoria Vladimirovna — Ph.D., Professor, Head of Department; Zagaynov Alexander Sergeevich — graduate student; Gorbaneva Oksana Aleksandrovna — graduate student; Pljonkin Sergej Mihajlovich — oncologist surgeon of Irkutsk Regional oncological clinic.

© ПОДКАМЕННЫЙ В.А., ШАРАВИН А.А., ЖЕЛТОВСКИЙ Ю.В., ЛИХАНДИ Д.И., ФАТКУЛИН Р.Р., ВЫРУПАЕВ А.В. — 2014  
УДК 616.132.2-089.168:616.713-089.8

### ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС, ОПЕРИРОВАННЫХ БЕЗ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА «РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ»

Владимир Анатольевич Подкаменный<sup>1,3</sup>, Дмитрий Игоревич Лиханди<sup>3</sup>, Юрий Всеволодович Желтовский<sup>1,2,3</sup>, Анатолий Александрович Шаравин<sup>3</sup>, Ренат Рашидович Фаткулин<sup>1</sup>, Алексей Валерьевич Вырупаев<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии, зав. — д.м.н., проф. Ю.В. Желтовский; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. — д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Е.Г. Григорьев; <sup>3</sup>Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин, кардиохирургическое отделение №1, зав. — д.м.н., проф. Ю.В. Желтовский)

**Резюме.** Операция коронарного шунтирования является одним из эффективных методов лечения ишемической болезни сердца. Одним из осложнений этого вида лечения является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). При этом отсутствие ОНМК у оперированных больных не исключает последствий повреждающего воздействия операции на головной мозг, выражающееся в нарушении когнитивных функций. Решив оценить динамику когнитивных функций при аорто-коронарного шунтирования, было сформировано три группы больных. В первую группу включены 37 больных ИБС с гемодинамически незначимыми поражениями сонных артерий. Вторую группу составили 8 больных с гемодинамически значимыми поражениями сонных артерий, третью группу — 6 больных с перенесенным до операции ОНМК. После операции у всех больных степень нарушения когнитивных функций, по сравнению с исходными данными, статистически значимо не изменилась.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, ОНМК, когнитивные функции.

### DYNAMICS OF COGNITIVE FUNCTION IN THE ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITHOUT ARTIFICIAL CIRCULATION

V.A. Podkmenny<sup>1,3</sup>, D.I. Likhandi<sup>3</sup>, U.V. Zheltovskiy<sup>1,2,3</sup>, A.A. Sharavin<sup>3</sup>, R.R. Futkulini<sup>1</sup>, A.V. Vyrupeev<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University;  
<sup>3</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)

**Summary.** Coronary bypass surgery is one of the effective treatments for coronary heart disease. One of the complications of this treatment is the stroke. The absence of stroke in patients operated on does not exclude the damaging effect of the operation on brain, expressed in cognitive impairment. In order to assess the dynamics of cognitive functions when performing OPCAB, the patients were divided into three groups. The first group included 37 patients with CHD and hemodynamically

insignificant lesions of carotids. The second group consisted of 8 patients with hemodynamically significant lesions of carotids, the third group — 6 patients with a history of stroke before surgery. There were no significant changes in cognitive disorders in all groups after surgery.

**Key words:** coronary artery bypass surgery, stroke, cognitive functions.

Одним из осложнений операции коронарного шунтирования (КШ), является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Это осложнение, по данным ретроспективных исследований, отмечается у 0,8-3,2%, а по данным проспективных исследований — у 1,5-5,2% оперированных больных [6]. Причинами ОНМК, наряду с сопутствующим поражением сонных артерий, являются искусственное кровообращение (ИК), манипуляции на восходящем отделе аорты, нестабильная гемодинамика во время операции и в послеоперационном периоде, эпизоды нарушения ритма (фибрилляция предсердий). Отказ от ИК и выполнение КШ на «работающем сердце», а также исключение этапа операции, связанного с пережатием аорты, значимо снижает количество ОНМК [3, 13]. При этом отсутствие ОНМК у оперированных больных не исключает последствий повреждающего воздействия операции на головной мозг. В ряде исследований отмечается неблагоприятное воздействие операции КШ «на работающем сердце» на когнитивные функции головного мозга [2, 9]. Когнитивные функции головного мозга (КФ) — это способность понимать, познавать, изучать, осознавать, воспринимать и перерабатывать (запоминать, передавать, использовать) внешнюю информацию. Степень изменений КФ и динамика их восстановления после операции оценивается неоднозначно [4, 7, 15, 16]. Кроме этого, в доступной литературе отсутствуют данные о тяжести нарушения КФ при выполнении операции КШ «на работающем сердце» в зависимости от степени сопутствующих поражений сонных артерий (СА).

**Целью** нашего исследования являлось оценить тяжесть нарушений КФ у больных ИБС во время выполнения операции КШ «на работающем сердце». В задачи исследования входили оценка тяжести нарушений КФ в дооперационном и послеоперационном периоде у больных ИБС, оперированных на «работающем сердце», оценка влияния поражения СА на КФ у больных ИБС, оперированных на «работающем сердце».

### Материалы и методы

Исследование проводилось в отделении кардиохирургии №1 ИОКБ с 26.01.2012 по 26.03.2012 года.

Критериями включения больных в исследование являлось наличие у больного любого возраста, мужчины или женщины, ИБС с показаниями для выполнения операции КШ, сопутствующее поражение СА без транзиторных нарушений мозгового кровообращения в течение ближайших 6 месяцев, отсутствие или наличие перенесенного ОНМК в сроки более 6 месяцев до операции, отсутствие у больного ОНМК во время выполнения операции и в раннем послеоперационном периоде, а также отсутствие до и после операции фибрилляции предсердий (ФП).

Согласно критериям отбора в исследование включен 51 больной. Из них 41 (80,4%) мужчина и 10 (19,6%) женщин. Возраст больных 60 (55-65) лет. В таблице №1 представлена клиническая характеристика больных.

Согласно поставленным задачам больные разделены

Клиническая характеристика больных

Параметры	Кол-во	%
Возраст (лет)	60 (55 — 65)	
Мужчины/женщины	41/10	80,4/19,6
Класс стенокардии CCS		
Класс III	48	94,1
Класс IV	3	5,9
Перенесенный ОИМ	45	88,2
Фракция выброса, %	44,2 (37-56)	
Фракция выброса < 30%	7	13,7
Гипертоническая болезнь 2 и 3 стадия	35	68,6
Инсулинозависимый сахарный диабет	15	29,4
Цереброваскулярная болезнь с перенесенным инсультом	6	11,7
Стеноз ствола левой коронарной артерии	9	17,6
Многососудистые, множественные поражения коронарных артерий	45	88,2

на три группы. В первую группу включены 37 больных ИБС с гемодинамически незначимыми поражениями СА. Вторую группу составили 8 больных с гемодинамически значимыми поражениями СА, третью группу — 6 больных с перенесенным до операции ОНМК. Значимым поражением считали стеноз СА более 70%.

Группы больных статистически значимо не отличались по возрасту ( $p=0,5$  по критерию Краскела-Уоллиса), полу ( $p=0,52$ ), классу стенокардии ( $p=0,6$ ), показателю фракции выброса ( $p=0,8$ ), наличию сопутствующих заболеваний ( $p=0,4$ ), характеристике поражения коронарных артерий ( $p=0,45$ ). Цереброваскулярная болезнь с перенесенным ОНМК в сроки более 6 месяцев до операции отмечалась только у больных 3 группы.

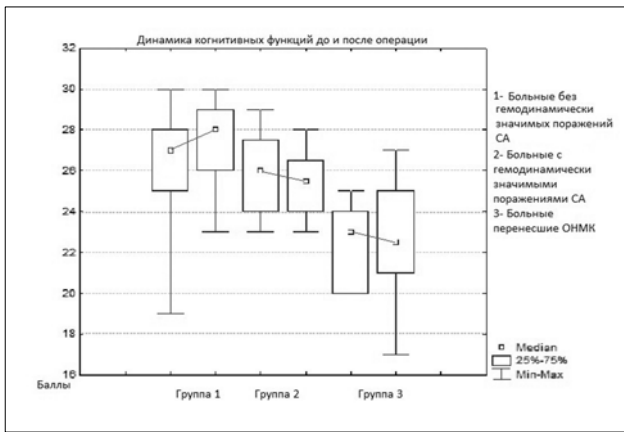
Все больные оперированы без ИК на «работающем сердце» без пережатия аорты. Артериальное шунтирование с использованием внутренней грудной артерии выполнено у 43 (84,3%) больных. У 8 (5,7%) больных наряду с артериальным шунтированием выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование с применением системы для выполнения проксимального анастомоза HEARTSTRING II или III (MAQUE). Операция выполнена под ЭТН с использованием стандартной методики.

Оценка нарушений КФ проводилась до операции и на 7 сутки после операции. Для оценки нарушений применялась шкала MMSE (Mini-mental State Examination). Степень нарушений КФ оценивалась по 30 бальной шкале. Результаты теста, имеющие значение 28-30 баллов, оценивались как отсутствие нарушений КФ. Результат в 24-27 баллов оценивался как преддементные когнитивные нарушения, 20-23 баллов — как деменция лёгкой степени выраженности, 11-19 баллов — деменция умеренной степени выраженности и 0-10 баллов — тяжёлая деменция.

Полученные данные представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Определение значимости различий полученных данных ( $P$ ) в сравниваемых выборках проведено по критерию Манна-Уитни ( $U$ ), для связанных выборок — по критерию Вилкоксона ( $W$ ), а для трех независимых групп — методом Краскела-Уоллиса. Величина уровня значимости принималась равной 0,01. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows.

### Результаты и обсуждение

До операции все больные имели нарушения КФ. В первой группе больных результат теста составлял 27 (25-28) баллов, что соответствовало преддементным когнитивным нарушениям. Во второй группе больных результаты теста также соответствовали преддементным когнитивным нарушениям и составляли 26 (24-27,5) баллов. В третьей группе больные после ОНМК



имели более значительные нарушения КФ. Результат теста составлял 23 (20 — 24) баллов и оценивался как деменция легкой степени выраженности. По результатам теста группы больных имели статистически значимое различие по критерию Краскела-Уоллиса ( $p=0,009$ ). В связи с этим проведено сравнение результатов теста в группах попарно. Различия в степени нарушения КФ у больных первой и второй группы, а также у больных второй и третьей групп не достоверны ( $p_u=0,02$  и  $p_u=0,48$  соответственно). Статистически значимо худшие показатели по степени нарушения КФ отмечаются у больных третьей группы по сравнению с больными первой группы ( $p_u=0,003$ ). Если сравнить показатели больных, перенесших ОНМК (группа 3), и всех больных, не имеющих в анамнезе ОНМК (группа 1 + группа 2), то также получится статистически значимое различие групп по тяжести нарушений КФ. При этом более тяжелые нарушения КФ до операции имеют больные с ОНМК: 23 (20-24) баллов у больных 3 группы и 27 (25-28) баллов — у больных, входящих в 1 и 2 группы ( $p_u=0,002$ ).

После операции у всех больных степень нарушения КФ, по сравнению с исходными данными, статистически значимо не изменилась (рис. 1).

У больных первой группы до операции результаты составляли 27 (25-28), после операции — 28 (26-29) баллов ( $p_w=0,017$ ), у больных второй группы — 26 (24-27,5) и 25,5 (24-26,5) баллов ( $p=0,68$ ), и у больных третьей группы — 23 (20-24) и 22,5 (21-25) баллов ( $p_w=0,34$ ).

Разница в результатах теста в группах после операции соответствовала исходным данным. Статистически значимая разница в результатах отсутствовала при сравнении между собой больных первой и второй группы ( $p_u=0,12$ ), а также второй и третьей ( $p_u=0,02$ ). Отмечались статистически значимые различия между результатами у больных первой и третьей группы ( $p_u=0,004$ ). Кроме этого, статистически значимая разница в тяжести нарушения КФ отмечалась у больных, перенесших ОНМК, и у больных без ОНМК: 23 (20-24) баллов у больных 3 группы и 27 (25-28) баллов — у больных, входящих в 1 и 2 группы ( $p_u=0,003$ ).

Согласно классификации The American College of Cardiology and the American Heart Association, все неврологические осложнения после операций на сердце делятся на тип I и тип II. [5]. К нарушениям первого типа относятся ОНМК, транзиторные ишемические нарушения, кома и гибель мозга. Эти осложнения после операции КШ отмечаются у 0,8-5,2% больных ИБС. [6]. Ко второму типу неврологических осложнений относятся осложнения, связанные с неврологическим дефицитом — послеоперационный делириум и послеоперационная когнитивная дисфункция. Выделяют несколько основных причин развития послеоперационных

неврологических осложнений: манипуляции на аорте (канюляция и деканюляция аорты), повреждающее действие струи при выполнении операции в условиях ИК, снижение мозгового кровотока во время проведения ИК, полное или частичное пережатие аорты, нестабильная гемодинамика, эпизоды ФП. По данным МРТ у 50% больных ИБС, оперированных в условиях ИК, отмечаются микроэмболические инфаркты головного мозга [8]. При этом значение имеет наличие у больного сопутствующей цереброваскулярной патологии. По данным J.V. Pillai, R.M. Suri [11], частота послеоперационных ОНМК у больных, оперированных с ИК, с предшествующей цереброваскулярной патологией значимо выше, чем у больных без цереброваскулярных поражений (4,6% и 2,5% соответственно,  $p<0,001$ ).

Отказ от ИК и выполнение КШ на «работающем сердце» на 40-45% статистически значимо снижает число ОНМК [3, 13]. В нашем отделении 90% операций КШ выполняется без ИК на «работающем сердце». С 2001 по 2011 год на 2176 выполненных операций ОНМК отмечались у 6 больных (0,27%). Начиная с 2008 года, для снижения вероятности мозговых осложнений до 45% операций выполняются без пережатия аорты (no-touch). Для этого используются артериальные шунты, а при необходимости выполнения проксимального анастомоза с аортой применяется система HEARTSTRING II или III (MAQUE). Техника выполнения анастомоза с помощью этой системы без пережатия аорты описана нами ранее. [1]. Кроме этого, у больных с ФП во время операции выполняется прошивание у основания и перевязка ушка левого предсердия. В 2013 году на 411 выполненных операций КШ только у одного больного отмечалось неврологическое осложнение — послеоперационный делириум (0,24%). Безусловно, эти осложнения не являются угрозой для жизни, как ОНМК. Несмотря на это, они снижают «качество жизни» оперированных больных [10], ведут к потере независимости, росту потребности в постороннем уходе, увеличивают зависимость пациента от общества [12, 14]. Основными причинами неврологических осложнений второго типа является снижение перфузии и оксигенации головного мозга при ИК, а также микроэмболия сосудов головного мозга [2]. По мнению S. Moritz, при выполнении операции на «работающем сердце» причиной осложнений может быть снижение перфузии головного мозга за счет падения минутного объема кровообращения во время этапов операции, требующих изменения положения сердца и тела больного [9]. Ряд авторов считают, что отказ от ИК и выполнение операции КШ на «работающем сердце» достоверно уменьшает степень нарушения КФ [7, 16]. Другие авторы не отмечают разницу в степени нарушения КФ у больных, оперированных на «работающем сердце» или с ИК. [15]. Мы высказали предположение о том, что атеросклеротические изменения в СА могут влиять на степень нарушения КФ при выполнении операции КШ на «работающем сердце». Поэтому проанализировали динамику нарушений КФ у больных с гемодинамически значимыми и гемодинамически незначимыми поражениями СА, а также у больных с перенесенным ОНМК. Исходно до операции все больные имели нарушения КФ. Более тяжелые нарушения КФ отмечались у больных, перенесших ОНМК. Через 7 суток после операции у больных, независимо от наличия или отсутствия гемодинамически значимых поражений СА или перенесенного ранее ОНМК, не отмечено изменений КФ. Это позволило сделать вывод о том, что операция КШ без ИК на «работающем сердце» не влияет на динамику КФ у больных ИБС не зависимо от исходной степени нарушения КФ, а также от наличия сопутствующих поражений СА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Подкаменный В.А., Желтовский Ю.В., Гордеенок С.Ф. и др. Первый опыт применения системы HEARTSTRING II при

выполнении операций коронарного шунтирования на «работающем сердце» без пережатия аорты. // Сибирский медицин-

ский журнал (Иркутск). — 2011. — №1. — С.108-110.

2. Beattie S., Wijeyundera D., Djaiani G., et al. Off-pump coronary artery surgery for the reduction of perioperative mortality and morbidity: A meta-analysis. // *Anesth Analg.* — 2004. — Vol. 98. — SCA114.

3. Cheng D.C., Bainbridge D., Martin J.A., Novick R.J. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity and resource utilization when compared to conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. // *Anesthesiology.* — 2005. — Vol. 102. — P. 188-203.

4. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff K., et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 1461-1480.

5. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* — 2010. — Vol. 38. — S1-S52.

6. Lee J.D., Lee S.J., Tsushima W.T., et al. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: A prospective randomized trial. // *Ann Thorac Surg.* — 2003. — Vol. 76. — P. 18-26.

7. Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R., et al. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. // *The Annals of Thoracic Surgery.* — 1995. — Vol. 59. — P. 1304-1307.

8. Moritz S., Rochon J., Volkel S., et al. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observational study. // *European Journal of Anaesthesiology.* — 2010. — Vol. 27. — P. 542-554.

9. Newman M.F., Grocott H.P., Mathew J.P., et al. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. // *Stroke.* — 2001. — Vol. 32. — P. 2874-2881.

10. Pillai J.B., Suri R.M. Coronary Artery Surgery and Extracorporeal Circulation: The Search for a New Standard. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* — 2008. — Vol. 22 (4). — P. 594-610.

11. Price C.C., Garvan C.W., Monk T.G. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. // *Anesthesiology.* — 2008. — Vol. 108. — P. 8-17.

12. Reston J.T., Tregear S.J., Turkelson C.M. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. // *Ann Thorac Surg.* — 2003. — Vol. 76. — P. 1510-1515.

13. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., et al., ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. // *Anesthesiology.* — 2009. — Vol. 110. — P. 548-555.

14. Van Dijk D., Jansen E.W.L., Hijman R., et al. for the Octopus Study Group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery. A randomized trial. // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P. 1405-1412.

15. van Harten A.E., Scheeren T.W.L., Absalom A.R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. // *Anaesthesia.* — 2012. — Vol. 66. — P. 280-293.

16. Zamvar V., Williams D., Hall J., et al. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomized controlled trial. // *BMJ.* — 2002. — Vol. 325. — P. 1268.

## REFERENCES

1. Podkamenniy V.A., Zeltovskiy U.V., Gordeienok S.F., et al. The first experience of the system HEARTSTRING II when performing coronary bypass on the «working heart» without clamping the aorta. // *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk).* — 2011. — №1. — P.108-110.

2. Beattie S., Wijeyundera D., Djaiani G., et al. Off-pump coronary artery surgery for the reduction of perioperative mortality and morbidity: A meta-analysis. // *Anesth Analg.* — 2004. — Vol. 98. — SCA114.

3. Cheng D.C., Bainbridge D., Martin J.A., Novick R.J. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity and resource utilization when compared to conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. // *Anesthesiology.* — 2005. — Vol. 102. — P. 188-203.

4. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff K., et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 1461-1480.

5. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* — 2010. — Vol. 38. — S1-S52.

6. Lee J.D., Lee S.J., Tsushima W.T., et al. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: A prospective randomized trial. // *Ann Thorac Surg.* — 2003. — Vol. 76. — P. 18-26.

7. Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R., et al. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. // *The Annals of Thoracic Surgery.* — 1995. — Vol. 59. — P. 1304-1307.

8. Moritz S., Rochon J., Volkel S., et al. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery

bypass grafting: an observational study. // *European Journal of Anaesthesiology.* — 2010. — Vol. 27. — P. 542-554.

9. Newman M.F., Grocott H.P., Mathew J.P., et al. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. // *Stroke.* — 2001. — Vol. 32. — P. 2874-2881.

10. Pillai J.B., Suri R.M. Coronary Artery Surgery and Extracorporeal Circulation: The Search for a New Standard. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* — 2008. — Vol. 22 (4). — P. 594-610.

11. Price C.C., Garvan C.W., Monk T.G. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. // *Anesthesiology.* — 2008. — Vol. 108. — P. 8-17.

12. Reston J.T., Tregear S.J., Turkelson C.M. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. // *Ann Thorac Surg.* — 2003. — Vol. 76. — P. 1510-1515.

13. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., et al., ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. // *Anesthesiology.* — 2009. — Vol. 110. — P. 548-555.

14. Van Dijk D., Jansen E.W.L., Hijman R., et al. for the Octopus Study Group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery. A randomized trial. // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P. 1405-1412.

15. van Harten A.E., Scheeren T.W.L., Absalom A.R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. // *Anaesthesia.* — 2012. — Vol. 66. — P. 280-293.

16. Zamvar V., Williams D., Hall J., et al. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomized controlled trial. // *BMJ.* — 2002. — Vol. 325. — P. 1268.

**Информация об авторах:** Подкаменный Владимир Анатольевич — сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., профессор, 664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, ГБУЗ ИОКБ, КХО №1, тел. (3952) 407851, e-mail: pvd@m@inbox.ru; Шаравин Анатолий Александрович — сердечно-сосудистый хирург, e-mail: trew1986@list.ru; Лиханди Дмитрий Игоревич — сердечно-сосудистый хирург; Желтовский Юрий Всеволодович — заведующий кафедрой, сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., профессор; Фаткулин Ренат Рашидович — ординатор кафедры клинической ангиологии и сердечно-сосудистой хирургии; Вырупаев Алексей Валерьевич — врач-кардиолог

**Information About the Authors:** Podkamenniy V. A. — cardiovascular surgeon, MD, PhD, professor, 664079, Irkutsk, Ubileyniy, 100, Irkutsk Regional Clinical Hospital, cardiac department number 1, (3952) 407851, e-mail: pvd@m@inbox.ru; Sharavin A.A. — cardiovascular surgeon, e-mail: trew1986@list.ru; Likhandi D.I. — cardiovascular surgeon; Zheltovskiy Y.V. — Head of the Department, cardiovascular surgeon, MD, PhD; Fatkulin R.R. — ordinator of Clinical Angiology and Cardiovascular Surgery Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Vyrupev A. V. — cardiologist.

**ВЛИЯНИЕ СКОРОСТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА НА ИСХОД  
НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ**

*Владимир Ильич Горбачёв, Наталья Викторовна Лихолетова*  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,  
ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Целью исследования являлась оценка влияния скоростных показателей мозгового кровотока на исход внутричерепных кровоизлияний нетравматического генеза. Оценка мозгового кровотока проводилась с помощью транскраниальной доплерографии по стандартной методике. Исследование осуществлялось на 1, 2, 3 и 5 сутки после оперативного вмешательства. На основании дискриминантного анализа получены три линейные дискриминантные функции, позволяющие отнести пациента с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием к одной из трёх групп: 1- умершие, 2 — пациенты с глубоким неврологическим дефицитом, 3 — пациенты с хорошим восстановлением. Разработанная математическая модель позволяет прогнозировать исход заболевания с точностью 87,5%.

**Ключевые слова:** нетравматические внутричерепные кровоизлияния, скорость мозгового кровотока, математическая модель.

**INFLUENCE OF CEREBRAL BLOOD FLOW VELOCITY TO OUTCOME OF NON-TRAUMATIC INTRACRANIAL HEMORRHAGES**

*V.I. Gorbachev, N. V. Likholetova*  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** Study's objective is to estimate influence of cerebral blood flow on outcome of non-traumatic intracranial hemorrhages. The assessment of cerebral blood flow was carried out with transcranial Doppler by a standard technique. Research was carried out for 1, 2, 3 and 5 days after surgery. Three linear discriminated functions were developed using discriminate analysis, allowing to attribute the patient with non-traumatic intracranial hemorrhage to one of three groups: 1- dead, 2 — patients with deep neurologic deficiency, 3 — patients with good recovery. The developed mathematical model allows to predict a disease outcome with 87,5% sensitivity.

**Key words:** non-traumatic intracranial hemorrhages, cerebral blood flow velocity, mathematical model.

Внутричерепные кровоизлияния являются одним из наиболее распространенных и тяжёлых поражений мозга, что связано с широкой распространенностью патологии, высоким уровнем инвалидизации и летальности, а также социальной дезадаптацией пациентов с геморрагическими инсультами [1, 2, 3]. К внутричерепным нетравматическим кровоизлияниям относят субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния, оболочечные (субдуральные и эпидуральные) гематомы [4]. Спазм сосудов головного мозга представляет собой одно из наиболее часто встречаемых осложнений субарахноидального кровоизлияния. Являясь физиологической реакцией, ангиоспазм может приводить к формированию очагов ишемии, осложняющих течение заболевания и увеличивающих летальность. В связи с этим сохраняют актуальность исследования, направленные на раннее прогнозирование вазоспазма, оценку его влияния на состояние больного и исход заболевания [5]. В настоящее время для диагностики и мониторинга ангиоспазма чаще всего используют методику транскраниальной доплерографии (ТКДГ), эффективность которой доказана многими исследованиями [6-11]. ТКДГ сделала возможным мониторинг внутричерепных физиологических процессов. В то время как большинство методик мониторинга носят описательный характер, ТКДГ может способствовать принятию конкретных терапевтических решений и прогнозировать исход заболевания [4, 7, 9].

**Цель исследования:** оценить влияние скоростных показателей мозгового кровотока на исход внутричерепных кровоизлияний нетравматического генеза.

**Материалы и методы**

Наблюдения проводились на 80 пациентах с внутричерепными кровоизлияниями нетравматического генеза в возрасте от 21 до 78 лет в остром периоде заболевания. Среди больных преобладали лица трудоспособного возраста (79,7%) от 21 до 60 лет, при этом 56,3% из них

женщины, 43,7% — мужчины. Средний возраст составил  $49,4 \pm 1,43$  года. При поступлении и в динамике всем пациентам выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга. При этом у 82,5% с помощью МСКТ-ангиографии верифицировано субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга, у 17,5% пациентов — геморрагический инсульт с формированием внутримозговой гематомы полушарной локализации. Все пациенты были прооперированы в первые сутки от начала заболевания.

Критериями включения в исследование являлись:

- выживаемость прооперированных пациентов сроком не менее одной недели от начала заболевания
  - инвазивный мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) при помощи паренхиматозного датчика или вентрикулярного дренажа
  - наличие височных ультразвуковых окон и возможность ежедневного проведения транскраниальной доплерографии (ТКДГ)
- Пациенты исключались из исследования при наличии следующих критериев:
- сочетание острого нарушения мозгового кровообращения с декомпенсированной сопутствующей патологией (кардиогенный шок, гипергликемия более 25 ммоль/л);
  - наличие критического стеноза (>75%) либо окклюзии интракраниальных артерий;
  - наличие анемии тяжёлой степени (Hb менее 70 г/л);
  - возраст старше 80 лет.

Исход геморрагического инсульта оценивался по шкале исходов Глазго (ШИГ) [Jennet B., Bond M., 1975]. ШИГ имеет ряд преимуществ в качестве оценочного метода: шкала выводит одну суммарную оценку и охватывает все возможные исходы, включая смерть и вегетативное состояние; содержит легко применимые критерии; формирует иерархию и клинически значимые различия критериев. В зависимости от исхода заболевания все больные были разделены на три группы:

1-я группа — 16 умерших больных (20%), 2-я группа — 25 пациентов (31,3%) с глубокой инвалидизацией (4-5 баллов ШИГ), 3-я группа — 39 больных (48,7%) с умеренной инвалидизацией и хорошим восстановлением (6-8 баллов ШИГ).

Оценка мозгового кровотока проводилась с помощью транскраниальной доплерографии по стандартной методике аппаратом «SonoScare S8».

Регистрировались:

— средняя линейная скорость кровотока в магистральных артериях шеи в общей сонной внутренней сонной и позвоночных артериях и основных интракраниальных артериях (в передней, средней, задней мозговых, основной и интракраниальных отделах позвоночных артерий) в поражённом и интактном полушариях головного мозга;

— индекс Пурсело / резистивный индекс (RI) в магистральных артериях шеи;

— индекс Гёслинга / пульсативный индекс (PI) в интракраниальных артериях.

Исследование осуществлялось в динамике на первые, вторые, третьи и пятые сутки после оперативного вмешательства.

С целью сравнительной оценки скоростных показателей мозгового кровотока рассчитывался показатель межполушарной асимметрии линейной скорости кровотока или коэффициент асимметрии (КА) в одноименных сосудах по следующей формуле:

$$KA = ((V_{CMA\text{п}} - V_{CMA\text{и}}) / V_{CMA\text{п}}) \times 100\%$$

где  $V_{CMA\text{п}}$  — скорость кровотока в средней мозговой артерии поражённого полушария,  $V_{CMA\text{и}}$  — скорость кровотока в средней мозговой артерии интактного полушария.

Линейная скорость кровотока во внутренних сонных артериях, индексы Пурсело и Гёслинга от первых к пятым суткам заболевания оставались практически неизменными, статистически значимых различий между данными показателями не выявлено, поэтому оценка межполушарной асимметрии по данным показателям не проводилась.

Таким образом, исследовалось 12 переменных статистического анализа: линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии поражённого полушария ( $1V_{CMA\text{п}}$ ,  $2V_{CMA\text{п}}$ ,  $3V_{CMA\text{п}}$  и  $5V_{CMA\text{п}}$ ), линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии интактного полушария ( $1V_{CMA\text{и}}$ ,  $2V_{CMA\text{и}}$ ,  $3V_{CMA\text{и}}$ ,  $5V_{CMA\text{и}}$ ) и соответствующие показатели межполушарной асимметрии ( $KA_1$ ,  $KA_2$ ,  $KA_3$ ,  $KA_5$ ) в 1, 2, 3 и 5 сутки от начала заболевания.

Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 в соответствии с основными задачами исследования. Произведена проверка нормальности распределения переменных методом Шапиро-Уилкса. Для анализа использовались параметрические и непараметрические методы статистики. Данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \delta$ ). Для создания модели прогноза исхода заболевания использован метод дискриминантного и канонического дискриминантного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При расчёте дискриминантных функций использовались показатели мозгового кровотока, полученные при проведении ТКДГ (табл. 1). Максимальная скорость кровотока как в поражённом, так и в интактном полушарии, наблюдалась на третьи сутки от начала заболевания.

Таблица 1

Скоростные показатели мозгового кровотока в зависимости от исхода заболевания

	1 группа (n=16)	2 группа (n=25)	3 группа (n=39)
$1V_{CMA\text{п}}$ , см/с	99,62±7,02	112,76±9,08	100,41±5,76
$1V_{CMA\text{и}}$ , см/с	73,25±4,96	91,40±6,29	89,48±5,31
$KA_1$	25,50±3,09	17,41±2,64	9,99±1,84
$2V_{CMA\text{п}}$ , см/с	134,31±9,84	129,80±12,17	124,00±8,42
$2V_{CMA\text{и}}$ , см/с	82,25±5,86	101,96±9,57	108,18±6,67
$KA_2$	36,78±3,36	21,26±2,13	11,02±1,59
$3V_{CMA\text{п}}$ , см/с	159,25±10,56	177,88±19,11	138,25±9,87
$3V_{CMA\text{и}}$ , см/с	88,62±6,95	127,00±14,38	117,49±7,61
$KA_3$	43,61±2,29	27,19±2,89	13,33±1,39
$5V_{CMA\text{п}}$ , см/с	176,43±15,79	184,52±22,61	130,49±8,23
$5V_{CMA\text{и}}$ , см/с	101,06±9,22	128,44±15,59	118,44±7,48
$KA_5$	41,40±3,13	29,85±1,59	8,98±0,95

После оценки информативности полученных данных, выявлены переменные, вошедшие в модель исследования (табл. 2).

Таблица 2

Оценка уровня значимости для расчёта линейных дискриминантных функций

Показатель	Уровень значимости p
$KA_5$	0,009723
$5V_{CMA\text{п}}$	0,020351
$KA_3$	0,037232
$5V_{CMA\text{и}}$	0,069204
$2V_{CMA\text{п}}$	0,149578
$KA_2$	0,151682
$3V_{CMA\text{и}}$	0,312667

Согласно таблице 2 для расчёта линейных дискриминантных функций используются следующие показатели: коэффициент асимметрии межполушарного кровотока на третьи и пятые сутки ( $KA_5$ ,  $KA_3$ ), средняя скорость кровотока в средней мозговой артерии на стороне повреждения на пятые сутки ( $5V_{CMA\text{п}}$ ). Коэффициенты расчётных показателей для определения исхода заболевания представлены в таблице 3.

Таблица 3

Коэффициенты показателей для расчётных формул

	1 группа — F1 (смертельный исход)	2 группа — F2 (глубокая инвалидизация)	3 группа — F3 (умеренная инвалидизация)
$KA_5(X_1)$	11,48	9,53	6,81
$5V_{CMA\text{п}}(X_2)$	-1,34	-2,41	-2,71
$KA_3(X_3)$	2,43	1,41	0,53
Константа	-28,33	-18,97	-10,09

Примечание: остальные переменные не вошли в модель дискриминантного анализа ( $p \geq 0,05$ ).

Установленным факторам риска присваивают градации ( $X_{1-3}$ ) и числовые значения, где:

$X_1$  и  $X_3$  — коэффициент асимметрии межполушарного кровотока на пятые и третьи сутки соответственно, при этом присваивают 1 при  $KA \leq 29\%$ , 2 — при  $KA = 30-49\%$ , 3 — при  $KA \geq 50\%$ ;

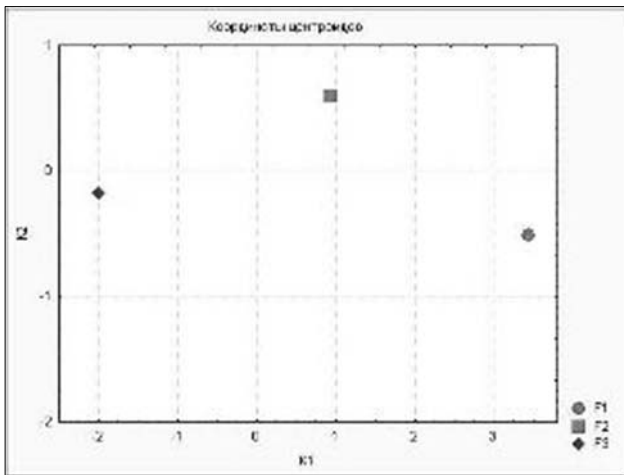
$X_2$  — систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии на стороне повреждения на пятые сутки:  $< 120$  см/с — 1,  $120-199$  см/с — 2,  $\geq 200$  см/с — 3.

Прогностические значения  $F_1$  (смертельный исход),  $F_2$  (глубокая инвалидизация) и  $F_3$  (умеренная инвалидизация) определялись по следующим формулам:

$$F_1 = -28,33 + 11,48 \times X_1 - 1,34 \times X_2 + 2,43 \times X_3$$

$$F_2 = -18,97 + 9,53 \times X_1 - 2,41 \times X_2 + 1,41 \times X_3$$

$$F_3 = -10,09 + 6,81 \times X_1 - 2,71 \times X_2 + 0,53 \times X_3$$

Рис. 1. Расположение координат значений для  $F_1$ ,  $F_2$  и  $F_3$ 

После подстановки в полученные формулы имеющихся значений переменных  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , пациент может быть отнесён к той группе, где получено максимальное  $F$ . Установлено, что при рассчитанной величине  $F_1$ , большей, чем значения  $F_2$  и  $F_3$  с высокой степенью вероятности прогнозируется летальный исход; при  $F_2$  большей, чем  $F_1$  и  $F_3$  — грубый неврологический дефицит и глубокая инвалидизация; при  $F_3$  больше  $F_1$  и  $F_2$  — умеренно выраженный неврологический дефицит, минимальные неврологические нарушения либо полное восстановление до преморбидного уровня.

Для определения вероятности и процента достоверности полученного прогноза была проведена оценка чувствительности решающих правил. Общий процент правильной классификации составил 87,5%, что говорит о хорошей разделительной способности предложенной модели. Точность диагностики по решающим правилам для первой группы была равна 81,2%, для второй — 84%, для третьей — 92,3%.

Для решения задачи медицинской диагностики были применены две канонические переменные (канонические линейные дискриминантные функции) с суммарным (кумулятивным) вкладом в дисперсию симптомов 96,2% и 100%.

$$K_1 = -2,64 + 0,61 \times X_1 + 0,26 \times X_2 + 0,34 \times X_3$$

$$K_2 = -2,72 + 1,39 \times X_1 - 0,47 \times X_2 - 0,18 \times X_3$$

$K_1$  наиболее важна, т.к. ответственна за 96,3% дисперсии,  $K_2$  — 3,7% дисперсии.

При обобщении дисперсии всех показателей были получены координаты центроидов — канонических переменных. После расчёта двух КЛДФ ( $K_1$  и  $K_2$ ) и расположением их на оси абсцисс и ординат, можно выявить местоположение каждой точки относительно центроида. Прогнозируемый неврологический дефицит устанавливается по центроиду, к которому с наибольшей степенью приближения расположена расчётная точка (рис.1).

Для подтверждения справедливости проведённых вычислений приводим клинический пример.

*Пациентка X., 1960 года рождения. Диагноз: Субарахноидальное кровоизлияние. Разрыв мешотчатой аневризмы бифуркации левой средне мозговой артерии. Hunt-Hess II.*

Поступила спустя 8 часов от начала заболевания. В неврологическом статусе: умеренное оглушение, зрачки равные, реакция на свет сохранена, умеренно выраженное психомоторное возбуждение, цефалгический и менингеальный синдром. В связи с отсутствием ангиоспазма по данным ТКДГ ( $V_{CMA-n} = 111 \text{ см/с}$ ,  $V_{CMA-u} = 87 \text{ см/с}$ , индекс Линдегаарда на стороне поражения — 1,85, на интактной стороне — 1,55), пациентке выполнена операция — клипирование аневризмы — без технических сложностей и интраоперационной кровопотери. На третьи сутки после оперативного вмешательства, в связи с появившейся отрицательной динамикой в неврологическом статусе (угнетение сознания до сопора,

анизокория  $D>S$ , глубокий левосторонний гемипарез) и наличием выраженного отёка и дислокации по данным МСКТ (смещение срединных структур до 12 мм), выполнена декомпрессивная трепанация черепа и установлен интрапаренхиматозный датчик «Codman» с целью мониторинга внутричерепного давления. На третьи сутки получены следующие скоростные показатели мозгового кровотока:  $V_{CMA-n} = 157 \text{ см/с}$ ,  $V_{CMA-u} = 112 \text{ см/с}$ , коэффициент межполушарной асимметрии — 28,6%. На пятые сутки от начала заболевания состояние больной оставалось тяжёлым, уровень сознания — кома I, респираторная поддержка в режиме принудительной вентиляции (IPPV). Скорость мозгового кровотока по данным ТКДГ:  $V_{CMA-n} = 199 \text{ см/с}$ ,  $V_{CMA-u} = 98 \text{ см/с}$ , КА — 50,75%.

Определены следующие показатели факторов риска:  $X_1 = 51,5\%$  (3 балла),  $X_2 = 199 \text{ см/с}$  (2 балла),  $X_3 = 28,6\%$  (1 балл). Получены следующие значения  $F$ :

$$F_1 = -28,33 + 11,48 \times 3 - 1,34 \times 2 + 2,43 \times 1 = -28,33 + 34,44 - 2,68 + 2,43 = 5,86$$

$$F_2 = -18,97 + 9,53 \times 3 - 2,41 \times 2 + 1,41 \times 1 = -18,97 + 28,59 - 4,82 + 1,41 = 6,21$$

$$F_3 = -10,09 + 6,81 \times 3 - 2,71 \times 2 + 0,53 \times 1 = -10,09 + 20,43 - 5,42 + 0,53 = 5,45$$

Таким образом, с вероятностью 84% можно предположить, что исходом внутричерепного кровоизлияния у данной пациентки будет являться глубокий неврологический дефицит, так как максимальное значение имеет показатель  $F_2$ .

В действительности, при переводе пациентки X. из реанимации в нейрохирургическое отделение спустя 27 суток сохранился глубокий правосторонний гемипарез, несомоторная афазия тяжёлой степени, выраженные бульбарные расстройства, что соответствует глубокому неврологическому дефициту.

Определив для больной  $K_1$  и  $K_2$  (0,31 и 0,44 соответственно) и установив координаты расчётной точки на графике, возможно определить минимальное расстояние до соответствующего центроида. В приведённом примере наименьшим является расстояние от расчётной точки до центроида группы  $F_2$ , что также говорит о возможном развитии глубокого неврологического дефицита (рис. 2).

Таким образом, для прогнозирования степени неврологического дефицита в исходе заболевания у пациентов с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями, с первых суток от начала заболевания необходимо проведение ТКДГ с оценкой полученных показателей в динамике. Информативными предикторами исхода заболевания являются линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии в поражённой гемисфере головного мозга, а также коэффициент межполушарной асимметрии кровотока на третьи и пятые сутки от начала заболевания. Предложенная модель дискриминантного анализа позволяет с 87,5% степенью достоверности прогнозировать исход геморрагического инсульта.

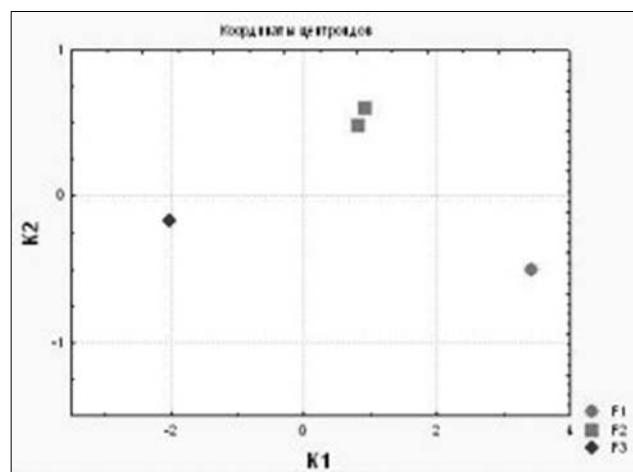


Рис. 2. Расположение координат значений для больной X



ЛИТЕРАТУРА

1. Белкин А.А., Алашеев А.М., Инюшкин С.Н. Транскраниальная доплерография как метод диагностики и мониторинга церебральной недостаточности при критических состояниях: методическое пособие для врачей. — Екатеринбург: Изд-во Клинического института Мозга СУНЦ РАМН, 2004. — 68 с.
2. Горбачёв В.И., Лихолетова Н.В., Горбачёв С.В. Мониторинг внутричерепного давления: настоящее и перспективы (сообщение 2) // Политравма. — 2014. — №1 — С. 66-76.
3. Горбачёв В.И., Лихолетова Н.В. Методы контроля внутричерепного давления: пособие для врачей. — Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2014. — 52 с.
4. Данилов В.И. Внутричерепные нетравматические кровоизлияния: диагностика и показания к хирургическому лечению // Неврологический вестник. — 2005. — Т. XXXVII. Вып.1-2. — С.77-84.
5. Куксова Н.С., Хамидова Л.Т., Трофимова Е.Ю. Оценка функционального состояния головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии. Часть I. Сосудистый спазм, ишемия мозга и электрическая активность // Нейрохирургия. — 2011. — №3. — С.34-42.
6. Behrens A., Lenfeldt N., Ambarki K., et al. Transcranial Doppler pulsatility index: not an accurate method to assess intracranial pressure // Neurosurgery. — 2010. — Vol. 66. №6. — P.1050-1057.
7. McMahon C. J., McDermott P., Horsfall D., et al. The reproducibility of transcranial Doppler middle cerebral artery velocity measurements: implications for clinical practice // British Journal of Neurosurgery. — 2007. — Vol.21. №1. — P.21-27.
8. Meada H., Etani H., Handa N., et al. A validation study on the reproducibility of transcranial Doppler velocimetry // Ultrasound in Medicine and Biology. — 1990. — Vol.16. — P.9-14.
9. Moreno J. A., Mesalles E., Gener J., et al. Evaluating the outcome of severe head injury with transcranial Doppler ultrasonography // Neurosurgical Focus. — 2000. — Vol.8.№1. — P.8-12.
10. Shen Q., Stuart J., Venkatesh B., et al. Inter observer variability of the transcranial Doppler ultrasound technique: impact of lack of practice on the accuracy of measurement // Clinical Monitoring and Computing. — 1999. — Vol.15.№3-4. — P.179-184.
11. Voulgaris S. G., Partheni M., Kaliora H., et al. Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility index in patients with severe brain trauma // Medical Science Monitor. — 2005. — Vol.11.№2. — P.49-52.

REFERENCES

1. Belkin A.A., Alasheev A.M., Inyushkin S.N. Transcranial Doppler as a method of diagnostic and monitoring of cerebral insufficiency at critical conditions. — Yekaterinburg: Edition of Clinical institute of the Brain of Russian Academy of Medical Science, 2004. — 68 p. (in Russian)
2. Gorbachev V.I., Likholetova N.V., Gorbachev S.V. Intracranial pressure monitoring: present and prospects (report 2) // Polytrauma. — 2014. — №. 1. — P. 66-76. (in Russian)
3. Gorbachev V.I., Likholetova N.V. Methods of control of intracranial pressure. — Irkutsk: Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, 2014. — 52 p. (in Russian)
4. Danilov V.I. Intracranial non-traumatic hemorrhages: diagnostics and indications to surgical treatment // Nevrologicheskiy Vestnik. — 2005. — Vol. XXXVII. №1-2. — P.77-84. (in Russian)
5. Kuksova N.S., Hamidov L.T., Trofimova E.Yu. Assessment of functional condition of a brain at non-traumatic subarachnoid hemorrhages. Part I. Vascular spasm, ischemia of a brain and electric activity // Neirokhirurgia. — 2011. — №3. — P.34-42. (in Russian)
6. Behrens A., Lenfeldt N., Ambarki K., et al. Transcranial Doppler pulsatility index: not an accurate method to assess intracranial pressure // Neurosurgery. — 2010. — Vol.66. №6. — P.1050-1057.
7. McMahon C. J., McDermott P., Horsfall D., et al. The reproducibility of transcranial Doppler middle cerebral artery velocity measurements: implications for clinical practice // British Journal of Neurosurgery. — 2007. — Vol.21. №1. — P.21-27.
8. Meada H., Etani H., Handa N., et al. A validation study on the reproducibility of transcranial Doppler velocimetry // Ultrasound in Medicine and Biology. — 1990. — Vol.16. — P.9-14.
9. Moreno J. A., Mesalles E., Gener J., et al. Evaluating the outcome of severe head injury with transcranial Doppler ultrasonography // Neurosurgical Focus. — 2000. — Vol.8.№1. — P.8-12.
10. Shen Q., Stuart J., Venkatesh B., et al. Inter observer variability of the transcranial Doppler ultrasound technique: impact of lack of practice on the accuracy of measurement // Clinical Monitoring and Computing. — 1999. — Vol.15.№3-4. — P.179-184.
11. Voulgaris S. G., Partheni M., Kaliora H., et al. Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility index in patients with severe brain trauma // Medical Science Monitor. — 2005. — Vol.11.№2. — P.49-52.

**Информация об авторах:** Горбачёв Владимир Ильич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, e-mail: gorbachevvi@yandex.ru; Лихолетова Наталья Викторовна — аспирант, тел.: 89501397797, e-mail: likholetova.nat@yandex.ru

Information About the Authors: Gorbachev Vladimir Ilyich — Head of Department, PhD, MD, professor, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, e-mail: gorbachevvi@yandex.ru; Likholetova Natalia Victorovna — graduate student, e-mail: likholetova.nat@yandex.ru

© СУРИКОВА Ж.В., ШПРАХ В.В., БРЕГЕЛЬ Л.В., МИХАЛЕВИЧ И.М. — 2014  
УДК: 616.8-02:616.12-053.2

**ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ В РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ**

Жанна Владимировна Сурикова<sup>1</sup>, Владимир Викторович Шпрах<sup>1</sup>,  
Людмила Владимировна Брегель<sup>1,2</sup>, Исай Моисеевич Михалевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра информатики и компьютерных технологий, зав. — к.г.-м.н., доц. И.М. Михалевич; <sup>2</sup>Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач — д.м.н., проф. Г.В. Гвак, кардиологическое отделение, зав. — д.м.н., проф. Л.В. Брегель)

**Резюме.** В работе представлены результаты обследования 35 детей в ранней стадии болезни Кавасаки, у 9 из которых развились неврологические осложнения. Был проведен анализ факторов риска неврологических расстройств, выявлены прогностически значимые — анемия, дилатация коронарных артерий, наличие других системных проявлений (p<0,05). Описаны оригинальные способы прогнозирования развития поражения нервной систе-

мы у больных в ранней стадии болезни Kawasaki. Предложены рекомендации по ведению пациентов в зависимости от результатов индивидуального прогнозирования.

**Ключевые слова:** системный васкулит Kawasaki, поражение нервной системы, факторы риска, дети.

## RISK FACTORS AND PREDICTION OF DEVELOPMENT OF THE DAMAGE OF THE NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH EARLY STAGE OF KAWASAKI DISEASE

*Z.V.Surikova<sup>1</sup>, V.V. Shprakh<sup>1</sup>, L.V.Bregel<sup>1,2</sup>, I.M. Mikhalevitch<sup>1</sup>*

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

**Summary.** The article presents the survey results of 35 children at the early stage of Kawasaki disease, and neurological complications have developed in 9 of them. An analysis of the risk factors of neurological disorders was performed, prognostically significant factors were identified — anemia, dilatation of the coronary arteries, the presence of other systemic manifestations ( $p < 0.05$ ). Original methods of forecasting of development of the nervous system damage in the patients at the early stage of Kawasaki disease were described. The recommendations for the management of patients, depending on the results of individual prediction have been proposed.

**Key words:** systemic vasculitis Kawasaki, the damage of the nervous system, risk factors, children.

Болезнь Kawasaki — острый системный васкулит, характеризующийся поражением артерий мелкого и среднего калибра, возникающий преимущественно у детей раннего возраста. Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в Японии, ежегодно составляя 220 случаев на 100000 детей в возрасте младше 5 лет, что в 10 раз выше, чем в Европе и в 5 раз выше, чем в США [1,2,7]. В России заболевание до сих пор недостаточно известно широкому кругу врачей и зачастую остается недиагностированным, проходя под маской более распространенных заболеваний, чаще инфекционных. В Иркутской области показатель заболеваемости составляет 6,6 случая на 100000 детского населения в год. В последние десятилетия болезнь Kawasaki является основной причиной приобретенных заболеваний сердца у детей в странах Юго-Восточной Азии, Европы и США [1,2,4]. Этиологический фактор системного васкулита Kawasaki до настоящего времени не найден, а результаты исследований по этому поводу противоречивы. Несмотря на то, что клиническая картина и течение болезни напоминает инфекционный процесс, ее относят к системным васкулитам на основании морфологических изменений. Начинаясь остро, болезнь Kawasaki характеризуется лихорадкой, поражением кожи, слизистых и лимфатических узлов. В дальнейшем заболевание протекает как мультисистемный васкулит. Наиболее известен васкулит коронарных артерий, в том числе с появлением аневризм. В ранней стадии 2-4% заболевших погибают от острого коронарного тромбоза и/или фатальной аритмии [1,7].

Большинство исследований болезни Kawasaki направлены на изучение поражения сердца, хотя случаи поражения других органов и систем, в том числе нервной системы, регулярно регистрируются. Неврологические осложнения болезни Kawasaki, по данным зарубежной литературы, могут быть представлены менингитами, энцефалитами, острыми нарушениями мозгового кровообращения, эпилептическими припадками, сенсоневральной тугоухостью, невритами лицевого нерва, поведенческими расстройствами и т.д. [6,13,14]. Степень поражения нервной системы может варьировать от случаев со стертой клинической картиной, когда отклонения выявляются только при дополнительном обследовании пациента (нейровизуализация, исследование цереброспинальной жидкости), до тяжелых и крайне тяжелых осложнений, таких как, инсульт, эпилепсия и т.д. В литературе описаны случаи крайне тяжелых неврологических осложнений болезни Kawasaki таких как, эпилепсия и геморрагический инсульт, обусловленный разрывом аневризмы мозговой артерии [5,10,15].

Выраженный клинический полиморфизм и многоочаговый характер поражения нервной системы в ранней стадии болезни Kawasaki обусловлены генерализованным воспалительным процессом с вовлечением артерий центральной и периферической нервной системы. Так,

по данным японских авторов [13], посмертные гистологические исследования, проведенные у 37 пациентов в ранней стадии болезни Kawasaki, выявили со стороны нервной системы картину ганглионита, неврита, хорио- и лептоменингита, эндо- и периаартериита, дегенерацию нейронов с явлениями глиоза. Кроме того, вторичные ишемические изменения, связанные с ухудшением кровоснабжения тканей мозга на фоне воспалительных изменений в сосудах, способствуют развитию вторичной гипоксии нейронов, нервных волокон и стромальных клеток нервной системы. Изменения продукции и реабсорбции ликвора в условиях воспаления и гипоксии также могут усугублять тяжесть клинико-неврологических симптомов. Возможное развитие поражения нервной системы при болезни Kawasaki, обусловленное воспалительными и ишемическими изменениями, вплоть до тяжелых летальных осложнений, требует осторожности при ведении пациентов в ранней стадии болезни Kawasaki. Диагноз болезни Kawasaki до сих пор является трудным и зачастую ставится с опозданием, когда у пациента уже сформировались осложнения. Большинство больных не получают своевременного, согласно мировым стандартам — в первые 14 дней от начала заболевания, патогенетического лечения иммуноглобулином, в связи с чем риск развития осложнений увеличивается [12-14]. Таким образом, выявление факторов риска и прогнозирование развития неврологических осложнений болезни Kawasaki является актуальным и перспективным [11-14].

**Целью** нашего исследования явилось изучение факторов риска и разработка способа прогнозирования развития поражения нервной системы у больных в ранней стадии болезни Kawasaki.

### Материалы и методы

Обследовано 35 пациентов с достоверным диагнозом болезни Kawasaki, находившихся на обследовании и лечении в Иркутской областной детской клинической больнице. В исследование включались больные с отсутствием в анамнезе указаний на перенесенную перинатальную энцефалопатию, травмы головного мозга, заболевания центральной и периферической нервной системы, не ассоциированные с болезнью Kawasaki. Родители всех больных подписали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Объективная оценка состояния больных предусматривала комплексное клинико-неврологическое обследование, а также исследование соматического статуса с участием детского кардиолога, выполнение лабораторных и инструментальных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография. Для уточнения состояния нервной системы применялись дополни-

тельные методы исследования: электроэнцефалография, эхоэнцефалоскопия, исследование цереброспинальной жидкости, МСКТ и МРТ головного мозга, в т.ч. неинвазивная МРТ — ангиография головного мозга. Диагностика болезни Kawasaki проводилась на основании международных диагностических критериев [2]:

1. Лихорадка в течение пяти дней или более, а также наличие 4 из следующих 5 признаков:

- двусторонний катаральный конъюнктивит
- шейная лимфоаденопатия
- полиморфная экзантема
- поражение слизистой оболочки полости рта или губ
- изменения кожного покрова ладоней и стоп.

Наличие 5 из 6 основных диагностических критериев соответствовало диагнозу полной формы болезни Kawasaki, 4 — неполной формы. Важным этапом в исследовании стало выявление факторов риска поражения нервной системы у больных в ранней стадии системного васкулита Kawasaki. Нами исследовались следующие характеристики больных: пол, возраст, форма заболевания (полная/неполная), показатель СОЭ, количество гемоглобина, тромбоцитов, наличие дилатации коронарных артерий, наличие других системных проявлений заболевания, сроки начала терапии иммуноглобулином (до 14 дней/после 14 дней). Из набора характеристик при проведении дискриминантного анализа выделены факторы риска поражения нервной системы, которые представлены в таблице 1 (указаны факторы риска только для модели прогнозирования). Наличие гематологического синдрома анемии устанавливалось в соответствии с возрастными нормами показателя гемоглобина ниже 110 г/л [1]. Состояние коронарных артерий и наличие их дилатации оценивалось по данным эхокардиографии с определением диаметра коронарных артерий в соответствии с антропометрическими нормами [9]. Наличие других системных проявлений болезни оценивалось по данным общеклинического обследования с участием педиатра, кардиолога, уролога: выявлялось наличие поражения суставов (артриты, артралгии), органов мочевыделительной системы (пиелонефрит, гломерулонефрит и т.д.), желудочно-кишечного тракта (гастродуоденит, гепатит, панкреатит и т.д.). Возраст пациентов с болезнью Kawasaki (на начало заболевания) представлен в виде медианы и интерквартильного интервала: Me (25%; 75%) = 2 (1,44; 2,56) года. Большинство больных составили дети от 1 до 5 лет — 34 (97,14%), старше 5 лет — 1 (2,86%). Распределение больных по полу было следующим: мальчиков — 18 (51,43%), девочек — 17 (48,57%).

Статистическая обработка материала осуществлялась общепринятыми методами статистики пакета BIOSTAT, Statistica 6.1. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Оценка статистической значимости различий проводилась с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ . С помощью программы Statistica 6.1 проводился дискриминантный анализ, определена прогностическая ценность факторов риска у пациентов с болезнью Kawasaki и выведены линейные дискриминантные уравнения для прогнозирования развития поражения нервной системы у пациентов с болезнью Kawasaki без неврологических симптомов [3].

### Результаты и обсуждение

Из 35 пациентов с болезнью Kawasaki поражение нервной системы было выявлено у 9 (25,71%) человек, со-

Набор факторов риска для прогнозирования развития поражения нервной системы у детей с болезнью Kawasaki без неврологических расстройств

Фактор риска	Градации	Буквенные обозначения, используемые в линейных дискриминантных уравнениях
Анемия (уровень гемоглобина менее 110 г/л)	Числовое значение, г/л	X1
Дилатация коронарных артерий (по данным эхокардиографии)	0 — нет; 1 — есть	X2
Другие системные проявления болезни Kawasaki (поражение суставов, мочевыделительной, пищеварительной систем)	0 — нет; 1 — есть	X3

ответственно, у 26 больных (74,29%) признаков патологии нервной системы выявлено не было. Структура поражения нервной системы у больных в ранней стадии болезни Kawasaki была представлена следующим образом:

- асептический менингит, менингоэнцефалит, энцефаломиелит;
- инсульт;
- эпилептический синдром;
- синдром гиперактивности с дефицитом внимания;
- синдром нарколепсии;
- вегетативные расстройства.

При этом у большинства больных наблюдалось сочетание двух и более неврологических синдромов, что соответствует данным зарубежных исследований [6,8,11,13]. В частности, вегетативные нарушения отмечались у всех больных с поражением нервной системы, и включали ангиодистонический цефалгический синдром, дистальный или диффузный гипергидроз. Асептический менингит был диагностирован у 2 пациентов, синдром менингоэнцефалита был выявлен у 1 ребенка. У ещё 1 ребенка был диагностирован энцефаломиелит. У других 2 детей из группы обследуемых наблюдался эпилептический синдром. Синдром гиперактивности наблюдался у 1 пациента. Синдром нарколепсии с частыми приступами был зафиксирован у 1 ребенка и сочетался с выраженными вегетативными расстройствами. Наиболее тяжелый вариант поражения нервной системы в проведенном нами исследовании с развитием геморрагического инсульта и летальным исходом наблюдался у 1 пациента.

Наиболее частым фактором риска развития поражения нервной системы у пациентов в ранней стадии болезни Kawasaki наиболее частым фактором оказалась анемия с количеством гемоглобина менее 110г/л, встречающаяся у 88,89% больных. Патогенетические механизмы влияния этого фактора на риск развития неврологических осложнений объяснимы, т.к. чувствительность нервной ткани к гипоксии наиболее высока. Кроме того, на фоне общего тяжелого состояния больных в ранней стадии болезни Kawasaki с явлениями выраженной интоксикации темпы нарастания анемии могут быть довольно быстрыми, что не позволяет нервной ткани адаптироваться к условиям нарастающей гипоксии и вызывает появление разнообразной неврологической симптоматики. Вторым по частоте фактором риска была дилатация коронарных артерий, выявлявшаяся у 77,78% больных. Согласно данным зарубежных исследований, особенностью системного васкулита Kawasaki является наиболее частое поражение коронарных артерий с возможным развитием аневризм, что в значительной мере определяет прогноз заболевания. Также в литературе описаны случаи поражения мозговых артерий с формированием аневризм, в том числе, осложненных их разрывом [5,10,15]. Таким образом, дилатация коронарных артерий, будучи маркером тяжести системного васкулита Kawasaki является фактором риска поражения нервной системы. На третьем месте по частоте был такой фактор риска, как наличие других системных проявлений болезни Kawasaki, встречавшийся у 66,67% больных с поражением нервной системы. Влияние это-

го фактора можно объяснить тем, что болезнь Kawasaki отличается мультисистемным характером поражения с вовлечением различных органов и тканей. Таким образом, риск вовлечения нервной системы тем выше, чем более распространен патологический процесс.

Способ прогнозирования поражения нервной системы у пациентов в ранней стадии болезни Kawasaki без неврологических расстройств включает клиническое обследование больных, определение факторов риска и расчёт прогностических коэффициентов  $F_1$  и  $F_2$  по формулам, выведенным на основании дискриминантного анализа факторов риска, а также клинических и параклинических характеристик пациентов в ранней стадии болезни Kawasaki. При значении прогностических коэффициентов  $F_1 \geq F_2$  прогнозируют развитие поражения нервной системы у пациентов в ранней стадии болезни Kawasaki. После проведения дискриминантного анализа был предложен следующий набор факторов риска для прогнозирования развития поражения нервной системы у больных в ранней стадии болезни Kawasaki (таблица). Дискриминантные уравнения для прогнозирования развития поражения нервной системы у больных в ранней стадии болезни Kawasaki:

$$F_1 = -3,79 - 2,22 \cdot X_1 + 1,502 \cdot X_2 + 1,16 \cdot X_3$$

$$F_2 = -0,58 + 0,76 \cdot X_1 - 0,52 \cdot X_2 - 0,402 \cdot X_3$$

где  $X_1$  — анемия;  $X_2$  — дилатация коронарных артерий;  $X_3$  — другие системные проявления болезни Kawasaki.

Для решения задачи прогнозирования развития поражения нервной системы у конкретного больного в ранней стадии болезни Kawasaki нужно определить у него величину градаций каждого фактора риска, затем в дискриминантных уравнениях  $F_1$  и  $F_2$  суммировать константу дискриминантного уравнения и произведения величин градаций факторов риска на их дискриминантные коэффициенты. В результате получим две оценочные функции:  $F_1$  и  $F_2$ , соответственно, для больных в ранней стадии болезни Kawasaki без поражения нервной системы и для больных в ранней стадии болезни Kawasaki с поражением нервной системы. Прогностическое значение принимается по функции с большим значением. Если  $F_2 > F_1$ , то больному в ранней стадии болезни Kawasaki угрожает развитие пораже-

ния нервной системы, при  $F_1 > F_2$  больной не попадает в группу риска возникновения поражения нервной системы. Степень риска развития поражения нервной системы оценивается с помощью прогностического индекса (ПИ), рассчитываемого по формуле:

$$ПИ = \frac{1}{1 + e^{-(F_1 - F_2)}}$$

где  $e$  — основание натурального логарифма (2,72);  $F_1 > F_2$ . Из приведенной формулы следует, что  $0,5 < ПИ < 1,0$ . Если ПИ находится в интервале 0,5-0,64, то степень риска развития поражения нервной системы определяется как низкая, при ПИ в интервале 0,65-0,84 — как средняя, в интервале 0,85-1,0 — как высокая. Оценку эффективности предлагаемого способа прогнозирования проводили в контрольных выборках пациентов с поражением нервной системы в ранней стадии болезни Kawasaki. Поражение нервной системы правильно предсказано у 6 из 7 больных, то есть точность прогнозирования развития поражения нервной системы у больных в ранней стадии болезни Kawasaki, составила 85,7%. Пациент в ранней стадии болезни Kawasaki, «уязвимый» по развитию поражения нервной системы, нуждается во время пребывания в стационаре в регулярном наблюдении невролога (2-3 раза в неделю). При выявлении клинико-неврологической симптоматики в обязательном порядке должна проводиться нейровизуализация, в т.ч. МРТ — ангиография (при подозрении на наличие аневризм сосудов головного мозга), по показаниям — электроэнцефалография, исследование цереброспинальной жидкости, а также профилактическое назначение курса вазоактивной и нейропротективной терапии наряду с патогенетической терапией иммуноглобулином. Необходимо проведение индивидуализированных лечебно-профилактических мероприятий (коррекция управляемых факторов риска).

Таким образом, внедрение оригинальных систем прогнозирования позволит выделять среди пациентов в ранней стадии болезни Kawasaki лиц, которым угрожает развитие неврологических осложнений, и проводить им оптимальные индивидуальные лечебно-профилактические мероприятия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брегель Л.В., Субботин В.М. Клинические и эхокардиографические проявления коронарита при болезни Kawasaki у детей: Рук-во для врачей. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2006. — 101 с.
2. Лыскина Г.А. Клиническая картина и прогноз слизисто-кожно-лимфонодулярного синдрома (Kawasaki) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — №2. — С. 31-35.
3. Михалевич И.М., Алферова М.А., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики. Часть III: Учебное пособие. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. — 92 с.
4. Школьникова М.А., Алексеева Е.И. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. // Ассоциация детских кардиологов России. — М., 2011. — 512 с.
5. Ahn J., Phi J., Kang H. et al. A ruptured middle cerebral artery aneurysm in a 13-month-old boy with Kawasaki disease. // Journal Neurosurgery Pediatr. — 2010. — Vol. 6(2). — P. 150-153.
6. Alves NR, Magalhães CM, Almeida Rde F et al. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. // Revista Associação Médica Brasileira — 2011. — Vol. 57(3). — P. 295-300.
7. Burns J.C., Glodü M.P. Kawasaki disease syndrome. // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 533-544.
8. Carlton-Conway D., Ahluwalia R., Henry L., et al. Behaviour sequelae post acute Kawasaki disease. // BMC Pediatr. — 2005. — Vol. 5. — P. 14.
9. Dallaire F., Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. // Journal of the American Society of Echocardiography. — 2011. — Vol. 24(1). — P. 60-74.
10. Yang E.H., Kapoor N., Gheissari A., et al. Coronary and Intracerebral Arterial Aneurysms in a Young Adult with Acute Coronary Syndrome. // Texas Heart Institute Journal — 2012. — Vol. 39(3). — P. 380-383.
11. Husain E, Hoque E. Meningoencephalitis as a presentation of Kawasaki disease. // Journal of Child Neurology. — 2006. — Vol. 21(12). — P. 1080-1081.
12. Ichiyama T., Nishikawa M., Hayashi T., et al. Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease. // Stroke. — 1998. — Vol. 29. — P. 1320-1321.
13. Kato H., Sugimura T., Akagi T., et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P.1379-85.
14. Terasawa K., Ichinose E., Matsuishi T., et al. Neurological complications in Kawasaki disease. // Brain Dev. — 1983. — Vol.5 — P. 371-374.
15. Yamazaki-Nakashimada M., Rivas-Larrauri F., Alc Ntara-Salinas A., et al. Brain hemorrhage in a patient with Kawasaki disease. // Revista Alergia Mexica. — 2013. — Vol. 60(1). — P. 38-40.

REFERENCES

1. Bregel L.V., Subbotin V.M. Clinical and echocardiographic manifestations of the coronaritis at Kawasaki disease: Guide for doctors. — Irkutsk: Advertising and Publishing Department of Irkutsk State Institute of postgraduate education of doctors, 2006. — 101p. (in Russian).
2. Lyskina G.A. The clinical picture and prognosis of muco-cutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki) // Rossiyskiy Vestnik of Perinatology and Pediatrics. — 2007. — №2 — P.31-35. (in Russian).
3. Mikhalevich I.M., Alferova M.A., Rozhkova M.Yu. Basics of Applied Statistics. Part III: Textbook. — Irkutsk: Advertising and Publishing Department of Irkutsk State Institute of postgraduate education of doctors, 2008. — 92p. (in Russian).
4. Shkolnikova M.A., Alekseeva E.I. Clinical recommendations in pediatric cardiology and rheumatology. // Association of pediatric cardiologists of Russia. — Moscow, 2011. — 512p. (in Russian).
5. Ahn J., Phi J., Kang H. et al. A ruptured middle cerebral artery aneurysm in a 13-month-old boy with Kawasaki disease. // Journal Neurosurgery Pediatr. — 2010 Aug; 6(2):150-3.
6. Ahn J., Phi J., Kang H. et al. A ruptured middle cerebral artery aneurysm in a 13-month-old boy with Kawasaki disease. // Journal Neurosurgery Pediatr. — 2010. — Vol. 6(2). — P. 150-153.
7. Alves N.R., Magalhães C.M., Almeida Rde F., et al. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. // Revista Associacao Medica Brasileira — 2011. — Vol. 57(3). — P. 295-300.
8. Burns J.C., Glodü M.P. Kawasaki disease syndrome. // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 533-544.
9. Carlton-Conway D., Ahluwalia R., Henry L., et al. Behaviour sequelae post acute Kawasaki disease. // BMC Pediatr. — 2005. — Vol. 5. — P. 14.
10. Dallaire F., Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. // Journal of the American Society of Echocardiography. — 2011. — Vol. 24(1). — P. 60-74.
11. Yang E.H., Kapoor N., Gheissari A., et al. Coronary and Intracerebral Arterial Aneurysms in a Young Adult with Acute Coronary Syndrome. // Texas Heart Institute Journal — 2012. — Vol. 39(3). — P. 380-383.
12. Husain E, Hoque E. Meningoencephalitis as a presentation of Kawasaki disease. // Journal of Child Neurology. — 2006. — Vol. 21(12). — P. 1080-1081.
13. Ichiyama T., Nishikawa M., Hayashi T., et al. Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease. // Stroke. — 1998. — Vol. 29. — P. 1320-1321.
14. Kato H., Sugimura T., Akagi T., et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P.1379-85.
15. Terasawa K., Ichinose E., Matsuishi T., et al. Neurological complications in Kawasaki disease. // Brain Dev. — 1983. — Vol.5 — P. 371-374.
16. Yamazaki-Nakashimada M., Rivas-Larrauri F., Alc Ntara-Salinas A., et al. Brain hemorrhage in a patient with Kawasaki disease. // Revista Alergia Mexica. — 2013. — Vol. 60(1). — P. 38-40.

**Информация об авторах:** Сурикова Жанна Владимировна — аспирант, 664049, г.Иркутск, м-он Юбилейный, 100, кафедра неврологии и нейрохирургии, e-mail: otel\_82@mail.ru; Шпрах Владимир Викторович — ректор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664049, г.Иркутск, м-он Юбилейный, 100, тел. (3952) 465326, e-mail: irkmapo@irk.ru; Брегель Людмила Владимировна — заведующая кафедрой педиатрии, заведующая отделением, д.м.н., профессор, 664022, г.Иркутск, бульвар Гагарина, 4, e-mail: loudmilabregel@yandex.ru; Михалевич Исай Моисеевич — заведующий кафедрой, к.г.-м.н., доцент, 664049, г.Иркутск, м-он Юбилейный, 100, e-mail: mim977@list.ru.

**Information About the Authors:** Surikova Zhanna Vladimirovna — graduate student, 664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100, Department of Neurology and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, e-mail: otel\_82@mail.ru; Shprakh Vladimir Victorovich. — MD, professor, rector, Head of the Department; 664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100, 8(3952)465326, e-mail: irkmapo@irk.ru; Bregel Ludmila Vladimirovna — MD, professor, Head of the Department; 664022, Irkutsk, boulevard Gagarina, 4, e-mail: loudmilabregel@yandex.ru; Mihalevich Isaj Moiseevich — Head of the Department; 664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100, e-mail: mim977@list.ru.

© БОРОНОВА В.Б., ПРОТАСОВ К.В., АНТОНЕНКО Н.Б., ПЕТУХОВА Е.А., БАКАНАЧ С.В. — 2014.  
УДК 616.12-008.331.1:616.12-008.331.4

**ВАРИАбельНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПАССИВНОМ ОРТОСТАЗЕ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Валентина Борисовна Боронова<sup>1,2</sup>, Константин Викторович Протасов<sup>1</sup>,

Нина Борисовна Антоненко<sup>2</sup>, Елена Алексеевна Петухова<sup>2</sup>, Сергей Васильевич Баканач<sup>2</sup>

(<sup>1</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; <sup>2</sup>Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск — Пассажирский ОАО «РЖД», гл. врач — к.м.н. Е.А. Семенищева)

**Резюме.** С целью изучения спектральных параметров variability ритма сердца (ВРС) во время пробы с длительным пассивным ортостазом (тилт-тест) обследованы 85 пациентов с ГБ (средний возраст 47,0±9,6 лет) и 40 пациентов контрольной группы (средний возраст 46,5±9,6 лет). Проводили тилт-тест по Вестминстерскому протоколу. Осуществляли спектральный анализ variability ритма сердца по данным мониторинга ЭКГ в ходе пробы. У больных ГБ исходная мощность низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) компонентов спектра была ниже, чем в контрольной группе. В первые пять минут после перехода в ортостаз у пациентов с гипертонической болезнью отмечен пророст симпатического и снижение парасимпатического тонуса, тогда как у здоровых лиц зафиксировано только снижение тонуса парасимпатической нервной системы. Положительный тилт-тест зарегистрирован у 9 лиц в группе ГБ (10,6 %) и у 5 лиц в контрольной группе (12,5 %; p=0,48). При развитии тилт-индуцированной ОГ у больных ГБ значимых сдвигов параметров ВРС не отмечалось, тогда как у здоровых лиц выявлена отчетливая симпатическая активация в основном за счет снижения высокочастотного компонента.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ортостатическая гипотензия, тилт-тест, variability ритма сердца.

## HEART RATE VARIABILITY IN THE HEAD-UP TILT-TESTING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.B. Boronova, K.V. Protasov, N.B. Antonenko, E.A. Petukhova, S.V. Bakanach  
 (1Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; 2Irkutsk Railway Hospital, Russia)

**Summary.** To investigate the spectral heart rate variability parameters in the head-up tilt testing in patients with arterial hypertension (HTN) 85 hypertensive patients aged  $47.0 \pm 9.6$  and 40 patients of control group aged  $46.5 \pm 9.6$  were examined. Holter ECG monitoring and head-up tilt testing were performed. Spectral heart rate variability parameters were calculated. In the patients with HTN source power of low-frequency (LF) and high frequency (HF) components of the spectrum was lower than in the control group. In the persons with HTN during the first five minutes after transition to orthostasis the increase in sympathetic tone and reduce the parasympathetic one were noticed. Positive head-up tilt testing was registered in 9 persons in the group with HTN (10.6 %) and in 5 persons from the control group (12.5 %,  $p=0.48$ ). In the group with HTN one fainting vasodepressor type was observed, in the control group one fainting cardioinhibitor type was noticed. With the development of tilt-induced orthostatic hypotension in persons with HTN significant shifts of heart rate variability parameters were observed, whereas in healthy persons a distinct sympathetic activation owing to reducing high-frequency component was revealed.

**Key words:** arterial hypertension, orthostatic hypotension, head-up tilt testing, heart rate variability.

Изучение variability ритма сердца (BPC) является неинвазивным методом оценки автономной вегетативной регуляции сердечного ритма [12]. Нарушение автономной регуляции ритма сердца ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистой смертности у больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, а также у здоровых лиц [12]. Прогностическая значимость BPC по отношению к общей смертности сравнима с ценностью фракции выброса левого желудочка и превышает ее по отношению к внезапной сердечной смерти и желудочковой тахикардии [9]. Частным проявлением вегетативной недостаточности является ортостатическая гипотензия (ОГ) [2]. Преходящая артериальная гипотензия в большинстве случаев протекает бессимптомно [8]. ОГ можно смоделировать с помощью пробы с длительным пассивным ортостазом (тилт-тест). Известно, что пассивная ортостатическая проба характеризуется значительным внешним воздействием на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. Динамика показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в ходе пассивной ортостатической пробы имеет важное клиническое значение, характеризует возможность системы кровообращения к адаптации [6]. При гипертонической болезни (ГБ) особенности регуляции BPC во время тилт-индуцированных ортостатических реакций недостаточно изучены. Окончательно не установлено, можно ли прогнозировать развитие ОГ у пациентов с ГБ по изменению параметров BPC во время тилт-теста. Все это и определило цель исследования: изучить динамику параметров BPC при спектральном ее анализе в условиях длительного пассивного ортостаза у больных ГБ молодого и среднего возраста в зависимости от реакции центральной гемодинамики.

### Материалы и методы

Было обследовано 85 больных с ГБ (средний возраст  $47,0 \pm 9,6$  лет) и 40 пациентов контрольной группы без ГБ (средний возраст  $46,5 \pm 9,6$  лет). Стаж ГБ составлял в среднем 5,9 лет. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 25 до 60 лет с ГБ I-II стадии (ВНОК, 2010). В исследование не включали больных с симптоматической артериальной гипертензией, стенокардией, острым коронарным синдромом и мозговым инсультом в предшествующие 6 месяцев, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек 4-5 стадии, сахарным диабетом. Регулярно принимали лекарственные средства 61 пациент, из них монотерапию получали 24 пациента (39,3%), комбинацию двух препаратов — 30 (49,2%), трех — 6 (9,8%), четырех — 1 (1,6%). Основную долю в монотерапии составляли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы

рецепторов к ангиотензину II (БРА) — 95,8%. Наиболее часто использовалась комбинация ИАПФ и диуретиков — 76,7% случаев.

Всем пациентам проводили пассивную ортостатическую пробу (тилт-тест) по Вестминстерскому протоколу в затемненной комнате при температуре  $20-22^\circ\text{C}$  с 09.00 до 11.00 не ранее чем через 1,5-2 часа после приема пищи. Пациента укладывали на поворотный стол с опорой для ступней и фиксировали вокруг талии и ног. Пациент пребывал в горизонтальном положении 20 мин (подготовительный период), затем стол переводили в полувертикальное положение под углом  $60^\circ$  по отношению к горизонтальному уровню на 45 мин. Критериями положительного тилт-теста являлись: развитие предобморочного состояния или обморока и/или снижение исходного систолического артериального давления более чем на 30 мм рт. ст. с клиническими симптомами [1,11].

Всем обследуемым во время тилт-теста проводили мониторинг ЭКГ и BPC по общепринятой методике с использованием мониторов CardioTens-01 и Card(X) plore («Meditech», Венгрия). Анализировали и сравнивали в группе ГБ и контрольной группе спектральную плотность мощности низких частот LF в  $\text{ms}^2$ , высоких частот HF в  $\text{ms}^2$ , отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей — LF/HF и общую мощность спектра — Total в течение 5 мин до ортостаза (LF1, HF1, LF1/HF1, Total1), в течение первых пяти минут после перехода в ортостаз (LF2, HF2, LF2/HF2, Total2), в течение последних 5 мин до появления признаков положительного тилт-теста или до его окончания в случае отсутствия ортостатической реакции (LF3, HF3, LF3/HF3, Total3). Сравнивали указанные компоненты спектра у пациентов с положительным и отрицательным тилт-тестом в группе ГБ, у пациентов с положительным тилт-тестом в группе ГБ и контрольной группе. В вышеуказанных подгруппах изучали динамику BPC в течение первых пяти минут ортостаза и за пять минут до развития признаков положительного тилт-теста (или окончания отрицательной пробы).

Все пациенты дали письменное информированное согласие на обследование. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России.

Средние значения отображали в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Статистическую значимость различий в выборках определяли по критериям Манна-Уитни,  $\chi^2$ , Вилкоксона. Применяли пакет прикладных программ «Statistica 8.0» («Statsoft», США).

### Результаты и обсуждение

В группе ГБ исходные спектральные параметры BPC были ниже (LF1-300,7 (156,5-668,7)  $\text{ms}^2$ , HF1-169,8 (71,2-

Вариабельность ритма сердца у больных ГБ с положительным и отрицательным тилт-тестом

Показатель ВРС	Положительный тилт-тест (n=9)	Отрицательный тилт-тест (n=76)	P (Манн-Уитни)				
	Me	ИИ		Me	ИИ		
LF1, ms <sup>2</sup>	180,4	114,8	196,6	327,8	167,6	684,5	>0,05
Hf1, ms <sup>2</sup>	75,2	29,2	193,3	179,3	90,4	322,4	>0,05
LF1/Hf1	2,5	2,1	3,9	2,1	1,2	3,7	>0,05
Total1, ms <sup>2</sup>	596,0	312,0	805,0	1240,0	579,0	2393,0	0,03
LF2, ms <sup>2</sup>	157,7	62,8	221,4	386,8 <sup>a</sup>	222,8	705,8	0,002
HF2, ms <sup>2</sup>	28,1	7,1	93,3	80,2 <sup>b</sup>	37,4	143,2	>0,05
LF2/HF2	2,7	2,1	4,2	3,9 <sup>b</sup>	3,0	6,9	>0,05
Total2, ms <sup>2</sup>	629,0	440,0	919,0	1814,0 <sup>c</sup>	764,0	3696,0	0,01
Lf3, ms <sup>2</sup>	57,6	35,7	121,8	426,8 <sup>a</sup>	226,9	750,6	0,004
HF3, ms <sup>2</sup>	19,3	11,2	26,2	75,1 <sup>c</sup>	31,1	151,1	0,02
LF3/HF3	2,9	2,1	4,3	6,5 <sup>*</sup>	3,9	10,4	0,007
Total3, ms <sup>2</sup>	234,0	191,0	582,0	979,5	598,0	1845,0	0,01

Примечание: <sup>a</sup>- P<sub>LF1-LF2</sub> по Вилкоксоу <0,05; <sup>b</sup>- P<sub>HF1-HF2</sub> <0,01; <sup>c</sup>- P<sub>LF1/HF1-LF2/HF2</sub> <0,01; <sup>d</sup>- P<sub>Total1-Total2</sub> <0,01; <sup>e</sup>- P<sub>LF1-LF3</sub> <0,05; <sup>f</sup>- P<sub>HF1-HF3</sub> <0,01; <sup>g</sup>- P<sub>LF1/HF1-LF3/HF3</sub> <0,01.

313,4) ms<sup>2</sup>, Total1-1063,5 (573,0-2302,0) ms<sup>2</sup>), чем в контрольной группе (LF1-612,2 (227,5-1016,5) ms<sup>2</sup>, HF1- 288,8 (138,3- 557,3) ms<sup>2</sup>, Total1- 2015,5 (1031,0- 3365,5) ms<sup>2</sup>, соответственно, (все p <0,05), а отношение LF1/HF1 в группах не различалось. Этот факт согласуется с данными Г.В. Рябыкиной, согласно которым при длительно существующей гипертензии уменьшается общая ВРС [10].

В течение первых пяти минут ортостаза у больных ГБ отмечался прирост LF с 300,7 (156,5-668,7) до 328,8 (187,8-637,8) ms<sup>2</sup> (p<0,05) вместе со снижением HF с 169,8 (71,2-313,4) до 76,7 (34,6-139,2) ms<sup>2</sup> (p<0,01). Соответственно, отношение LF/HF увеличилось с 2,1 (1,3-3,9) до 3,8 (2,7- 6,9) (p<0,01), а показатель Total возрос до 1570 (685,0- 3637,0) ms<sup>2</sup> (p<0,05). В контрольной группе, напротив, наблюдалось статистически незначимое снижение LF с 612,2 (227,5-1016,5) до 567,3 (370,4-1019,4) ms<sup>2</sup>, тогда как амплитуда HF снизилась с 288,8 (138,3-557,3) до 85,4 (69,0-244,2) ms<sup>2</sup> (p<0,01), отношение LF/HF повысилось с 2,3 (0,9-2,9) до 5,7 (2,3-10,1) (p<0,01), а показатель Total не изменился. Показатель LF2 в группе ГБ был ниже, чем в группе контроля (328,8 (187,8- 637,8) и 567,3 (370,4-1019,4) ms<sup>2</sup>; p<0,05), в отличие от HF2 (76,7 (34,6-139,2) и 85,4 (69,0-244,2) ms<sup>2</sup>; p=0,1). Таким образом, перевод в ортостаз у больных ГБ сопровождался приростом симпатического и снижением парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, увеличением общей мощности спектра, тогда как у здоровых лиц зафиксировано только снижение тонуса парасимпатической нервной системы. По литературным данным у здоровых добровольцев чрезмерная активация симпатических и подавление парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему в первые пять минут ортостаза явились предикторами развития вазовагального ответа в ходе тилт- теста [4]. Таким образом, при ГБ первичная реакция ВРС на перевод в вертикальное положение была такой же, как у пациентов с вазовагальными обмороками, что может указывать на наличие вегетативного дисбаланса у больных ГБ.

Положительный тилт-тест зарегистрирован у 9 лиц в группе ГБ (10,6 %) в среднем на 30 минуте и у

5 лиц в контрольной группе (12,5 %; p=0,48) в среднем на 20 минуте. В группе ГБ наблюдался один обморок вазодепрессорного типа, в группе контроля один обморок кардиоингибиторного типа. По литературным данным распространенность ОГ у пациентов с ГБ среднего возраста была выше, чем у здоровых (13,4% и 5,5%) [15], что не соответствует нашим данным о равной частоте обнаружения эпизодов ортостатической гипотензии у больных ГБ. Вероятно, это связано с более молодым возрастом обследованных и небольшой длительностью ГБ, поскольку с увеличением возраста вероятность ОГ у больных ГБ может увеличиваться по мере прогрессирующего ремоделирования сосудов и нарастания барорефлекторной недостаточности [5,7,14].

В табл. 1 представлены параметры ВРС у больных ГБ с положительным и отрицательным тилт-тестом.

Из таблицы следует, что пациенты с ГБ и положительным тилт-тестом характеризовались значимо более низкими исходными параметрами ВРС. В этой подгруппе в первые пять минут ортостаза мощность низких частот и общая мощность спектра были ниже, чем у лиц с ГБ и отрицательным тилт-тестом. Перед развитием тилт-индуцированной ОГ

эти различия оказались еще более выраженными: все изучаемые параметры были значимо ниже, чем у лиц с отрицательным тилт-тестом к моменту окончания пробы. При сравнении динамики параметров ВРС при длительном пассивном ортостазе у больных ГБ и положительным тилт-тестом значимых сдвигов параметров ВРС в ходе пробы не отмечалось, тогда как у пациентов с ГБ и отрицательным тилт-тестом наблюдалась отчетливая активация симпатического и снижение парасимпатического тонуса.

Таким образом, отсутствие динамики показателей ВРС в ходе тилт-теста указывает на возможность развития ОГ у пациентов с ГБ. Это может быть вызвано некоторым угнетающим действием лекарственных препаратов на вегетативную регуляцию сердца, в частности за счет ИАПФ, как это было ранее описано в работе А.Р. Киселева [6]. В нашей группе из девяти пациентов с положительным тилт-тестом регулярную гипотензивную терапию на основе ИАПФ получали подавляющее большинство — 8 (89%) человек.

В табл. 2 представлены показатели ВРС у лиц группы ГБ и здоровых лиц с тилт-индуцированной ОГ.

Вариабельность ритма сердца у пациентов с положительным и отрицательным тилт-тестом в группе ГБ и контрольной группе

Показатель ВРС	Группа ГБ (n=9)	Контрольная группа (n=5)	P (Манн-Уитни)					
	Me	ИИ	Me	ИИ				
LF1, ms <sup>2</sup>		180,4	114,8	196,6	323,4	202,7	509,6	>0,05
HF1, ms <sup>2</sup>		75,2	29,2	193,3	308,3	71,2	395,5	>0,05
LF1/HF1		2,5	2,1	3,9	1,7	0,8	2,9	>0,05
Total1, ms <sup>2</sup>		596,0	312,0	805,0	1133,0	679,0	1221,0	>0,05
LF2, ms <sup>2</sup>		157,7	62,8	221,4	301,8	115,5	611,8	>0,05
HF2, ms <sup>2</sup>		28,1	7,1	93,3	73,2 <sup>a</sup>	69,3	86,1	>0,05
LF2/HF2		2,7	2,1	4,2	4,6	4,1	4,8	>0,05
Total2, ms <sup>2</sup>		629,0	440,0	919,0	2235,0	985,0	2545,0	>0,05
LF3, ms <sup>2</sup>		57,6	35,7	121,8	91,6 <sup>b</sup>	66,7	184,9	>0,05
HF3, ms <sup>2</sup>		19,3	11,2	26,2	19,2 <sup>b</sup>	15,7	29,2	>0,05
LF3/HF3		2,9	2,1	4,3	9,4 <sup>c</sup>	3,5	11,1	0,03
Total3, ms <sup>2</sup>		234,0	191,0	582,0	359,0	340,0	482,0	>0,05

Примечание: <sup>a</sup>- P<sub>HF1-HF2</sub> <0,05; <sup>b</sup>- P<sub>LF1-LF3</sub> <0,05; <sup>c</sup>- P<sub>HF1-HF3</sub> <0,05; <sup>d</sup>- P<sub>LF1/HF1-LF3/HF3</sub> <0,05.

Из таблицы видно, что при сравнении пациентов с положительным тилт-тестом группы ГБ и контрольной группы параметры ВРС в ходе тилт-теста не различались, за исключением коэффициента симпатовагального баланса LF3/HF3, который за пять минут перед развитием тилт-индуцированной ОГ был достоверно ниже у больных ГБ, по сравнению со здоровыми. У здоровых лиц при развитии тилт-индуцированной гипотензии, в отличие от больных ГБ, наблюдалось статистически значимое уменьшение как LF, так и, в большей степени, HF с соответствующим увеличением индекса LF3/HF3. Это отражает прирост активности симпатической составляющей вегетативной нервной системы, что совпадает с данными литературных источников, согласно которым тилт-индуцированная ортостатическая реакция сопровождалась у здоровых лиц отчетливой симпатической активацией [3, 9, 13].

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что у больных гипертонической болезнью исходная мощ-

ность низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) компонентов спектра была ниже, чем в контрольной группе. При переходе в ортостаза выявлена различная динамика компонентов спектра: у пациентов с гипертонической болезнью отмечен прирост симпатического и снижение парасимпатического тонуса, тогда как у здоровых лиц зафиксировано снижение тонуса парасимпатической нервной системы. Ортостатическая реакция сопровождалась у здоровых лиц отчетливой симпатической активацией в основном за счет снижения высокочастотного компонента спектра, в то время как у больных гипертонической болезнью значимых сдвигов спектральных компонентов variability ритма сердца в момент ортостатической реакции не отмечалось. Таким образом, тилт-индуцированная ортостатическая реакция при ГБ развивается при исходно низкой мощности компонентов спектра ритма сердца и в отсутствие компенсаторных сдвигов вегетативной нервной системы при длительном ортостазе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 328.
2. Атаханов Ш.Э., Робертсон Д. Ортостатическая гипотензия и вегетативная недостаточность // Кардиология. — 1995. — № 3. — С. 41-50.
3. Гарькавый П.А., Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Половые особенности реакции показателей variability сердечного ритма у здоровых добровольцев при переходных процессах // Клиническая информатика и Телемедицина. — 2005. — № 1. — С.37-41.
4. Головина Г.А. Оценка variability ритма сердца и возможности различных модификаций тилт-теста в диагностике вазовагальных синкопов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Самара, 2010. — 26 с.
5. Головина Г.А., Дуляков Д.В. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20. № 2. — С. 75-85.
6. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И. и др. Сравнение динамики показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на фоне лечения эналаприлом и метопрололом у больных артериальной гипертензией // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 6. № 1. — С. 61-72.
7. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Гусева И.А. Причины синкопальных состояний у лиц молодого возраста // Российский кардиологический журнал. — 2003. — № 3. — С. 25-28.

8. Протасов К.В., Дзизинский А.А. Variability сердечного ритма и функция почек у больных артериальной гипертензией в пожилом и старческом возрасте // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — № 6. — С. 96-99.
9. Рекомендации Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. — 1999. — № 11. — С. 64.
10. Рябыкина Г.В. Влияние различных факторов на variability ритма у больных артериальной гипертензией // Терапевтический архив. — 1997. — №3. — С. 55-58.
11. Щербакова А.Г. Нейрокардиогенные обмороки // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Т. 4. — С. 43-48.
12. Явелов И.С. Variability ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста // Сердце. — 2007. — №1. — С. 18-23.
13. Gunduz H., Talay F., Arinc F., et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Cardiol. — 2009. — Vol. 16. — P. 553-559.
14. Gupta V., Lipsitz L.A. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120. № 10. — P. 841-847.
15. Fedorowski A., Burri P., et al. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals // Journal of Hypertension. — 2009. — № 27. — P. 976- 982.

## REFERENCES

1. Aronov D.M., Lupanova V.P. Functional tests in cardiology. — Moscow: Medpress-inform, 2007. — 328 p. (in Russian)
2. Atakhanov W.E., Robertson D. Orthostatic hypotension and autonomic failure // Cardiologia. — 1995. — №3. — P. 41-50. (in Russian)
3. Garkaviy P.A., Yabluchansky N.I., Martynenko A.V. Sexual peculiarities of heart rate variability indices reaction in healthy volunteers during the transition processes // Klinicheskay informatika and Telemedicina. — 2005. — № 1. — P.37-41. (in Russian)
4. Golovina G.A. Assessment of heart rate variability and the possibility of different modifications of the tilt table test in the diagnosis of vasovagal syncope.- Author. diss. — Samara, 2010. — 26 p. (in Russian)
5. Golovina G.A., Duplakov D.V. Orthostatic hypotension: the cardiologist's view // Arterialnaja gipertensia. — 2014. — Vol. 20. № 2. — P. 75-85. (in Russian)
6. Kiselev A.R., Karavaev A.S., Gridnev V.I. et al. Comparison of dynamics of autonomic control indices cardiovascular system under the treatment by ace inhibitor (enalapril) and beta-blocker (metoprolol) in patients with hypertension // Saratovskij nauchno-medicinskij zurnal. — 2010. — Vol. 6. № 1. — P. 61-72. (in Russian)
7. Miller O.N., Bondareva S.G., Guseva L.A. Reasons syncopal States in persons of young age // Rossijskij kardiologicheskij zurnal. — 2003. — № 3. — P. 25-28. (in Russian)
8. Protasov K.V., Dzizinsky A.A. Heart rate variability and renal

- function in elderly and senile patients with arterial hypertension // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2010. — № 6. — P. 96-99. (in Russian)
9. The recommendations of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology // Vestnik Aritmologii. —1999. — №11. — P. 64. (in Russian)
10. Ryabykina G.V. The Influence of different factors on the rate variability in patients with arterial hypertension // Terapevticheskij arhiv. — 1997. — №3. — P. 55-58. (in Russian)
11. Shcherbakova A.G. Neurocardiogenic syncope // Vestnik sovremennoj klinicheskoy medicine. — 2011. — Vol. 4. — P. 43-48. (in Russian)
12. Avelov I.S. Heart rate variability in cardiovascular disease: The clinician view // Serdce. — 2007. — №1. — P. 18-23. (in Russian)
13. Gunduz H., Talay F., Arinc F., et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Cardiol. — 2009. — Vol. 16. — P. 553-559.
14. Gunduz H., Talay F., Arinc F., et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Cardiol. — 2009. — Vol. 16. — P. 553-559.
15. Gupta V., Lipsitz L.A. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment // Am.J.Med. — 2007. — Vol. 120, № 10. — P. 841-847.
16. Fedorowski A., Burri P., et al. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals // Journal of Hypertension. — 2009. — № 27 — P. 976- 982.



**Информация об авторах:** Боронова Валентина Борисовна — аспирант, врач отделения терапии, 664005, Иркутск, ул. Боткина, 10, НУЗ «ДКБ на ст. Иркутск-пассажирский ОАО «РЖД», тел. (3952)638537, e-mail: val6306@yandex.ru; Протасов Константин Викторович — проректор по научной работе, д.м.н.; Антоненко Нина Борисовна — заведующая отделением терапии; Петухова Елена Алексеевна — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики; Баканач Сергей Васильевич — врач отделения функциональной диагностики.

**Information About the Authors:** Boronova Valentina Borisovna — postgraduate student, physician of Internal Diseases Department; Protasov Konstantin Victorovich — Prorector for research, PhD, MD, Professor; Antonenko Nina Borisovna — Head of Internal Diseases Department; Petukhova Elena Alekseevna-physician of Functional Diagnostics Department, PhD, MD; Bakanach Sergey Vasilievich — physician of Functional Diagnostics Department.

© ШПРАХ В.В., МОЛОКОВ Д.Д. — 2014  
УДК [616.831-005.1-02:616.831-005.4]-085.82

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

*Владимир Викторович Шпрах, Дмитрий Дмитриевич Молоков*  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Цель исследования — разработать дифференцированный подход к комплексной реабилитации больных ишемическим инсультом, используя методы мануальной терапии. Изучена эффективность реабилитации больных с применением разработанного комплекса по сравнению с контролем. Эффективность оценивалась по динамике ведущих неврологических проявлений, ультразвуковому дуплексному сканированию экстра- и интракраниальных сегментов брахиоцефальных артерий, церебральной оксиметрии.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, реабилитация, мануальная терапия

## RESULTS OF COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS WITH ISCHAEMIC STROKE USING MANUAL THERAPY

*V.V. Shprakh, D.D. Molokov*  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia)

**Summary.** Our objective was to develop the differentiated approach to complex rehabilitation of patients after stroke, using methods of manual therapy. The efficiency of rehabilitation with application of the developed complex in comparison with control has been studied. The efficiency was estimated on the dynamics of leading neurologic symptoms, transcranial Doppler and cerebral oximetry. Complex application of manual therapy considerably reduces terms of treatment of patients.

**Key words:** stroke, rehabilitation, manual therapy.

Ишемический инсульт — острое нарушение мозгового кровообращения (ОИМК) с повреждением ткани головного мозга, нарушением ее функций в результате затруднения или прекращения церебрального кровотока вследствие тромбоза или эмболии, связанных с заболеваниями сосудов, сердца или системы крови [1, 5].

По данным Федеральной службы государственной статистики, церебро-васкулярные заболевания занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%). Ежегодная смертность от инсульта в России остается одной из наиболее высоких в мире (374 на 100 тыс. населения). Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из причин стойкой утраты трудоспособности населения во всем мире. Уровень инвалидизации при инсультах превышает 60%, а 5-13% людей, по данным отдельных авторов, полностью лишены способности к самообслуживанию. Как в России, так и в большинстве стран мира, преобладают ишемические инсульты, доля которых достигает 80% [4, 7 — 9].

С этих позиций представляется весьма актуальным поиск новых эффективных методов лечения больных ишемическим инсультом в остром периоде с целью снижения показателей летальности и инвалидизации пациентов. В последние годы в нашей стране для лечения больных стали широко применяться методы мануальной терапии (МТ). Появились работы, свидетельствующие о нормализации кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне с помощью мануальной терапии у больных с экстравазальной компрессией позвоночной артерии [3, 5, 6, 9]. Существуют специальные техники краниальной остеопатии, направленные на улучшение

внутричерепного артериального и венозного кровообращения, стимуляцию ликвородинамики и нормализацию баланса напряжения мембран головного мозга [2, 3, 6]. Однако в доступной неврологической литературе мы не нашли работ, которые бы демонстрировали эффективность этих методов в лечении больных ОИМК.

Цель исследования — разработать дифференцированный подход к комплексной реабилитации больных ишемическим инсультом, используя методы мануальной терапии.

### Материалы и методы

Для изучения влияния мануальной терапии на реабилитацию больных инсультом проведен проспективный анализ 105 пациентов, получающих дополнительно к стандартным методам реабилитации остеопатические приемы. Исследуемая группа состояла из 71 мужчины и 34 женщины в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст 54,3±9,3 года). Также сформирована группа сравнения — 101 пациент (68 мужчин, 33 женщины, средний возраст 56,8±8,1 лет), получавший стандартные реабилитационные мероприятия: лечебная физкультура, массаж, физиотерапия.

Проводилось клинико-инструментальное обследование:

— Общеклиническое исследование неврологического статуса с оценкой по шкалам NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, USA, 1994), Рэнкин, индекса мобильности Ривермид.

— Ультразвуковое дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сегментов брахиоцефальных артерий.

Динамика клинических симптомов у больных основной группы  
в баллах NIHSS, n=105

Симптомы по NIHSS (в баллах)	При поступлении	7 сутки	Уровень значимости (P)*	При выписке	Уровень значимости (P)**
Дизартрия	1,05±0,19	0,54±0,12	0,04	0,47±0,11	0,01
Парез взора	0,62±0,14	0,59±0,10	0,11	0,51±0,14	0,07
Движения в верхних конечностях	2,17±0,73	1,54±0,53	0,03	1,11±0,11	0,02
Движения в нижних конечностях	2,08±0,64	1,56±0,68	0,04	1,06±0,18	0,02
Атаксия	0,2±0,08	0,11±0,09	0,07	0,04±0,01	0,01
Чувствительные нарушения	1,28±0,36	0,99±0,18	0,05	0,48±0,13	0,01

Примечание: \* — уровень значимости различий баллов NIHSS при поступлении и на 7 сутки от момента поступления; \*\* — уровень значимости различий баллов NIHSS при поступлении и при выписке больных.

— Мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография

— Церебральная оксиметрия, мониторинг центральной гемодинамики: среднее артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС).

Церебральная оксиметрия (ЦОМ) в диапазоне излучения, близком к инфракрасному, является неинвазивным методом, который измеряет: регионарное насыщение гемоглобином кислорода в сосудистом бассейне коры головного мозга (rSO<sub>2</sub>) и абсолютную кислородную насыщенность тканей мозга (SctO<sub>2</sub>%) [7]. Показатели выражаются в насыщении гемоглобина кислородом в процентах. Морфометрические исследования головного мозга показали, что примерно 85 % объема сосудистого русла мозга приходится на венозные сосуды, 10 % — на артерии и около 5 % на капилляры. Из этого следует, что метод ЦОМ позволяет оценивать оксидативный статус (насыщение гемоглобина кислородом) главным образом в крови церебральных венозных сосудов. Результаты исследования на здоровых испытуемых без внутречерепной патологии показали, что нормальные величины этого показателя (rSO<sub>2</sub>) лежат в пределах 70-80%.

При проведении церебральной оксиметрии во время выполнения мануальной терапии оценивалось регионарное насыщение гемоглобином кислорода (rSO<sub>2</sub>) в интактном и поражённом полушариях головного мозга до и после манипуляций. Параллельно проводилось измерение показателей системного АД и ЧСС с помощью системы кардиомониторинга.

Курс мануальной терапии состоял из 3 процедур длительностью 20 минут, проводившихся в первые, третьи и пятые сутки от момента поступления. Применялись мягкие мануальные техники (миофасциальный релиз,

Таблица 1

коррекция сублюксации C<sub>7</sub>, воздействии на нервно-мышечные веретена и аппараты Гольджи сухожилий), а также краниосакральная терапия (деторзия сфенобазиллярного синхондроза, декомпрессия сфенобазиллярного симфиза, техника компрессии астериона).

Критериями включения в исследование являлись:

— Верифицированный диагноз ишемического инсульта.

— Количество баллов по шкале NIHSS при поступлении более 10 баллов.

— Давность заболевания до 3 суток.

Критерии исключения:

— Возраст больных старше 65 лет.

— Декомпенсированная сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

— Оклюзия или критический стеноз каротидных, позвоночных артерий.

— Злокачественные новообразования.

— Острые инфекционные заболевания.

— Грубые дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника.

Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 в соответствии с основными задачами исследования. Произведена проверка нормальности распределения переменных методом Шапиро-Уилкса. Для анализа использовались параметрические и непараметрические методы статистики. Данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения (M±δ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p<0,05.

## Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность после курса реабилитационных мероприятий в группе больных, принимавших лечебный комплекс, включающий мануальную терапию, была выше в основной группе больных: у 86 из 105 пациентов (81,9%) зафиксирована положительная динамика (оценка проводилась на 7 сутки) в виде улучшения общего состояния, неврологического статуса. В контрольной группе эффективность лечебного комплекса была значительно ниже: положительная динамика на 7 сутки от момента поступления наблюдалась у 31 пациента (30,7%).

При статистической обработке материала получены

Таблица 2

Динамика клинических симптомов у больных контрольной группы в баллах  
NIHSS, n=101

Симптомы по NIHSS (в баллах)	При поступлении	7 сутки	Уровень значимости (P)*	При выписке	Уровень значимости (P)**
Дизартрия	0,99±0,17	0,97±0,18	0,2	0,36±0,10	0,05
Парез взора	0,59±0,07	0,54±0,06	0,11	0,52±0,09	0,09
Движения в верхних конечностях	2,38±0,66	2,18±0,61	0,09	1,63±0,36	0,05
Движения в нижних конечностях	2,29±0,68	2,09±0,58	0,08	1,88±0,43	0,05
Атаксия	0,35±0,04	0,34±0,04	0,5	0,29±0,03	0,08
Чувствительные нарушения	1,31±0,34	1,15±0,37	0,1	1,01±0,41	0,06

Примечание: \* — уровень значимости различий баллов NIHSS при поступлении и на 7 сутки от момента поступления; \*\* — уровень значимости различий баллов NIHSS при поступлении и при выписке больных.

достоверные данные (p<0,001-0,05) о положительной динамике клинических проявлений в первой группе больных на седьмые сутки от момента поступления и при выписке больных. При этом динамика во второй группе была достоверно более низкой (p>0,05).

При оценке динамики неврологического дефицита при поступлении, на 7 сутки и при выписке в основной группе больных (табл.1) после проведения комплекса мероприятий мануальной терапии по шкале NIHSS оценивались следующие симптомы: дизартрия, глазо-двигательные нарушения, объём движений в верхних и нижних конечностях на стороне пареза, атаксия и чувствительные нарушения. При сравнении уровня неврологического дефицита при поступлении и при выписке больных

выявлено достоверное уменьшение проявлений дизартрии (от  $1,05 \pm 0,19$  до  $0,47 \pm 0,11$  баллов), нарастание объёма движений в верхних и в нижних конечностях (от  $2,17 \pm 0,73$  и  $2,08 \pm 0,64$  до  $1,11 \pm 0,11$  и  $1,06 \pm 0,18$  баллов соответственно), а также снижение атаксии (от  $0,2 \pm 0,08$  до  $0,04 \pm 0,01$  баллов) и регресс чувствительных нарушений (от  $1,28 \pm 0,36$  до  $0,48 \pm 0,13$ ).

В контрольной группе при оценке динамики неврологического статуса (табл. 2) при поступлении и при выписке больных наблюдалось статистически значимое нарастание объёма движений в паретичных конечностях (от  $2,38 \pm 0,66$  и  $2,29 \pm 0,68$  до  $1,63 \pm 0,36$  и  $1,88 \pm 0,43$  баллов соответственно), а также уменьшение дизартрии (от  $0,99 \pm 0,17$  до  $0,36 \pm 0,10$  баллов). Статистически значимого изменения остальных сравниваемых параметров не произошло, однако баллы NIHSS при выписке больных были ниже, нежели при поступлении, что говорит о целесообразности и эффективности проведения комплекса основных реабилитационных мероприятий.

Интересным представляется тот факт, что в основной группе больных, получавших дополнительный комплекс мануальной терапии, значимое улучшение неврологического статуса произошло уже на седьмые сутки от момента поступления, тогда как в группе сравнения подобной закономерности не наблюдалось.

В контрольной группе пациентов средний балл NIHSS при поступлении составил  $12,42 \pm 2,39$  балла, при выписке  $5,64 \pm 1,29$  баллов ( $p < 0,05$ ). В основной группе при поступлении средний балл NIHSS составил  $13,18 \pm 3,02$  баллов, при выписке —  $8,99 \pm 1,96$  балла ( $p = 0,08$ ). Таким образом, сравнительная характеристика проявлений неврологического дефицита в основной группе больных, дополнительно получивших в комплексе стандартного лечения МТ, выявила достоверные отличия в виде признаков ранней положительной клинической динамики, по сравнению с больными второй группы, получавшими только стандартное лечение.

При проведении комплекса мануальной терапии в контрольной группе больных отмечено статистически значимое улучшение оксигенации, как в интактном (от  $83,4 \pm 7,6$  до  $88,2 \pm 9,4\%$ ), так и в поражённом полушарии (от  $76,6 \pm 8,7$  до  $85,9 \pm 8,2\%$ ). Также наблюдалось некоторое увеличение цифр САД и умеренное возрастание ЧСС (табл. 3), не вызывавших ухудшение общего состо-

Таблица 3  
Динамика гемодинамических показателей и церебральной оксиметрии у больных контрольной группы до и после МТ, n=105

Показатели	До МТ	После МТ	Уровень значимости (P)
АД среднее, мм рт.ст.	$76,4 \pm 11,4$	$87,1 \pm 7,6$	0,07
ЧСС, уд/мин	$81,2 \pm 14,6$	$89,4 \pm 13,3$	0,08
rSO <sub>2</sub> пораж., %	$74,6 \pm 8,7$	$85,9 \pm 8,2$	0,03
rSO <sub>2</sub> интакт, %	$83,4 \pm 7,6$	$88,2 \pm 9,4$	0,05

яния и дискомфорта у больных. Совокупность данных факторов косвенным образом может свидетельствовать об улучшении церебральной перфузии во время проведения комплекса мануальной терапии.

Таким образом, на момент выписки из стационара отмечалась положительная динамика неврологического статуса в сравниваемых группах. Однако в основной группе происходил более значимый и быстрый регресс неврологической симптоматики по сравнению с контрольной группой, что подтверждает целесообразность и эффективность проведения раннего комплекса реабилитационных мероприятий с включением мануальной терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта. Использование лечебного комплекса с применением МТ показало достоверно более высокую клиническую эффективность со статистически значимым регрессом неврологической симптоматики у больных основной группы по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе пациентов средний балл NIHSS при поступлении составил  $12,42 \pm 2,39$  балла, при выписке  $5,64 \pm 1,29$  баллов ( $p < 0,05$ ). В основной группе при поступлении средний балл NIHSS составил  $13,18 \pm 3,02$  баллов, при выписке —  $8,99 \pm 1,96$  балла ( $p = 0,08$ ). Использование мануальной терапии в составе комплекса реабилитационных мероприятий в раннем периоде инсульта улучшает церебральную оксигенацию, как в поражённом, так и в интактном полушариях головного мозга, позволяя достичь оптимальной церебральной перфузии в острейшем периоде заболевания. Комплексное применение метода МТ в остром периоде значительно сокращает сроки лечения и восстановления трудоспособности больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрявцев И.Ю., Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Мультимодальная регуляция мозгового кровотока при патологии магистральных артерий головы // Клиническая физиология кровообращения. — 2009. — №4. — С.56-63.
2. Новосельцев С.В. Введение в остеопатию. Частная краниальная остеопатия. — СПб.: Фолиант, 2009. — 352 с.
3. Ситтель А.Б., Кузьминов К.О., Бахтадзе М.А. Влияние дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника на нарушение гемодинамики в вертебрально-базилярной системе // Мануальная терапия. — 2010. — №1. — С.10-21.
4. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий // Фундаментальные исследования. — 2012. — №8 (часть 2). — С.424-427.
5. Тянь В.Н., Гойденко В.С. Комплексная терапия cerebro-

- vascular disorders, обусловленных вертеброгенными причинами // Мануальная терапия. — 2011. — №4. — С.19-25.
6. Фролов В.А., Харенко В.Н. Анатомо-физиологические особенности венозной системы, лимфообращения и ликвородинамики в черепе и позвоночнике и их значение для практических целей в мануальной терапии // Мануальная терапия. — 2006. — №3. — С.78-89.
7. Bruns A., Norwood B., Bosworth G., et al. The cerebral oximeter: what is the efficacy? // AANA Journal Course. — 2009. — Vol. 77. №2. — P.137-144.
8. European stroke organisation. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack. — 2008. — P.104.
9. Germon T. J., Kane N. M., Manara A. R., et al. Near-infrared spectroscopy in adults: effects of extracranial ischaemia and intracranial hypoxia on estimation of cerebral oxygenation // British Journal of Anaesthesia. — 1999. — Vol.82. №6. — P.831-837.

## REFERENCES

1. Kudryavtsev I.Yu., Shahnovich A.R., Shahnovich V.A. Multimodal regulation of the brain blood-stream at pathology of the main arteries of the head // Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya. — 2009. — №4. — P.56-63. (in Russian)
2. Novoseltsev S.V. Introduction in osteopathy. Particular cranial osteopathy. — St. Petersburg: Foliant, 2009. — 352 p. (in Russian)
3. Sittelle A.B., Kuzminov K.O., Bakhtadze M. A. The influence of degenerative-dystrophic processes in the cervical spine on

- hemodynamics disorders in the vertebro-basilar system // Manualnaya terapiya. — 2010. — №1. — P.10-21. (in Russian)
4. Starodubtseva O. S., Begichev S. V. Analysis of stroke incidence of the use of information technologies // Fundamentalnye issledovaniya. — 2012. — №8 (part 2). — P. 424-427. (in Russian)
5. Tyan V.N., Goidenko V.S. The complex therapy of the cerebrovascular disorders caused by vertebrogenous reasons // Manualnaya terapiya. — 2011. — №4. — P. 19-25. (in Russian)

6. Frolov V.A., Harenko V. N. Anatomico-physiological features of venous system, lymphokinesis and liquor stream in a skull and a backbone and their value for practical purposes in manual therapy // Manualnaya terapiya. — 2006. — №3. — P.78-89. (in Russian)

7. Bruns A., Norwood B., Bosworth G., et al. The cerebral oximeter: what is the efficacy? // AANA Journal Course. — 2009. — Vol.77. №2. — P.137-144.

8. European stroke organisation. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack, 2008. — P.104.

9. Germon T. J., Kane N. M., Manara A. R., et al. Near-infrared spectroscopy in adults: effects of extracranial ischaemia and intracranial hypoxia on estimation of cerebral oxygenation // British Journal of Anaesthesia. — 1999. — Vol.82.№6. — P.831-837.

**Информация об авторах:** Шпрах Владимир Викторович — д.м.н., профессор, 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100. (3952) 46-53-26, e-mail: igmapo@irk.ru; Молоков Дмитрий Дмитриевич — аспирант кафедры, e-mail: milkoff86@gmail.com

**Information About the Authors:** Shprakh Vladimir Victorovich — MD, PhD, Professor, 664079, Irkutsk, Jubilejnyy mkr., 100, e-mail: igmapo@irk.ru. Molokov Dmitry Dmitriyevich — graduate student, e-mail: milkoff86@gmail.com

© ДАЦ Л.С., МЕНЬШИКОВА Л.В., ДАЦ А.В., МЕНЬШИКОВ М.Л., БАБАНСКАЯ Е.Б., ГОВОРИНА Е.Н., ИВАНОВА Т.Н. — 2014  
УДК 616.72-008.61-053.6

### ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ

Людмила Сергеевна Дац<sup>1</sup>, Лариса Васильевна Меньшикова<sup>1</sup>, Андрей Владимирович Дац<sup>1</sup>, Михаил Львович Меньшиков<sup>1</sup>, Евгения Борисовна Бабанская<sup>1</sup>, Елена Николаевна Говорина<sup>2</sup>, Татьяна Николаевна Иванова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>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; <sup>2</sup>Иркутская городская клиническая больница № 8, главный врач Ж.В. Есева)

**Резюме.** Целью исследования явилась определение частоты артериальной гипертонии (АГ) и выявление факторов, влияющих на возникновение АГ у подростков. Клинической базой исследования стали данные о 340 подростках в возрасте от 13 до 18 лет. Количественные показатели представлены в виде частоты встречаемости и процентных соотношений. Сравнение групп по бинарному признаку проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Влияние отдельных факторов риска на АГ у подростков определялось в логистическом регрессионном анализе. Исследование показало, что частота АГ у подростков составила 20%, при этом частота АГ у юношей выше, чем у девушек (13 % против 7 %). Установлено, что юноши имели риск развития АГ в 2,4 раза выше, чем девушки. Подростки с ожирением и избыточной массой тела имели риск возникновения АГ в 3 раза выше (OR — 3,1) выше, чем подростки с нормальной массой тела. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родителей в анамнезе увеличивает риск возникновения АГ у подростков в 2 раза выше (OR — 2,1).

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, факторы риска, подростки, антропометрические показатели, избыточная масса тела, ожирение, профилактика.

### THE FREQUENCY OF OCCURRENCE AND THE IDENTIFICATION OF THE ADVERSE FACTORS OF HYPERTENSION IN ADOLESCENTS

L.S. Dats, L.V. Menshikova, A.V. Dats, M.L. Menshikov, E.B. Babanskaya, E.N. Govorina, T.N. Ivanova  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital № 8, Russia)

**Summary.** The aim of the study was to determine the frequency of arterial hypertension (AH) and the identification of factors influencing the occurrence of AH in adolescents. The clinical base of the research was the 340 teenagers between the ages of 13 to 18 years old. Quantitative indicators are presented in the form of frequency and percentages. Comparison of binary gender groups were using contingency tables and the criterion of the Pearson ( $\chi^2$ ) chi-squared. The influence of risk factors on hypertension in adolescents was defined in the logistic regression analysis. Research has shown that the incidence of AH in adolescents accounted for 20%, with the frequency of the AH boys than girls (13% vs 7%). Found that the boys had the risk of AH at 2.4 times higher than girls. Adolescents with obesity and overweight have the risk of AH in 3 times higher (OR-3.1) than teens with normal weight. The presence of cardiovascular disease from their parents in history increases the risk of AH in adolescents in 2 times higher (OR-2.1).

**Key words:** arterial hypertension, risk factors, adolescents, anthropometric indicators, overweight, obesity, prevention.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и представляет собой важную медико-социальную проблему. АГ во всех возрастных группах является существенным и независимым фактором риска раннего развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, которые определяют качество жизни [2]. Важность проблемы АГ в подростковом возрасте определяется вы-

сокой частотой, сложностью диагностики, отсроченным действием неблагоприятных факторов возникновения АГ и влиянием на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. В подростковом возрасте происходят выраженные гормональные изменения, возникают вегетативные сдвиги и функциональные нарушения, в том числе и сердечно-сосудистые, именно поэтому риск возникновения АГ увеличивается в этом возрасте.

Частота АГ у подростков в зависимости от заболеваний родителей

Заболевания у родителей	Подростки без артериальной гипертонии абс. (%), n=272	Подростки с артериальной гипертонией абс. (%), n=68	Достигнутый уровень значимости, p
Сердечно-сосудистые заболевания	36 (13)	18 (27)	0,008
Сахарный диабет	30 (11)	15 (22)	0,016
Хроническая болезнь почек	35 (13)	10 (15)	0,69
Ожирение	43 (16)	12 (18)	0,7
Бронхиальная астма	53 (20)	17 (25)	0,3

В проведенных эпидемиологических исследованиях установлено, что АГ чаще проявляется в 14-15 лет и сохраняется на протяжении всей жизни, тем самым под-держивается необходимость раннего выявления [5]. Наличие АГ у детей и подростков увеличивает вероятность развития АГ у взрослых в 2-3 раза [3]. В случае сочетания повышенного артериального давления с избыточной массой тела у мальчиков, риск появления АГ во взрослом возрасте увеличивается в 7,5 раз, а у девочек — в 5 раз, по сравнению с их сверстниками без этих факторов риска [3].

По данным разных авторов частота АГ у детей и подростков составляет от 2,4 до 18%, и до 40% — среди взрослого населения России [1, 4].

Выявление факторов возникновения АГ у подростков необходимо для своевременного проведения профилактических мероприятий, что позволяет снизить частоту АГ и связанных с нею осложнений.

**Цель исследования:** определение частоты АГ и выявление факторов, влияющих на возникновение АГ у подростков.

### Материалы и методы

Проведен анализ данных анкетирования, результатов клинического осмотра и данных медицинской документации на базе Центра профилактики здоровья детской поликлиники МУЗ ГКБ № 8 г. Иркутск. Обследованы 340 подростков в возрасте от 14 до 18 лет (средний возраст — 15 лет), 171 девушка и 169 юношей. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ИГМАПО (заседание № 12 от 1.09.2010 г.). Все участники и их родители подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Анкета включала вопросы, касающиеся наличия хронических заболеваний у родителей: сахарного диабета, ожирения, гипертонической болезни и других сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца) и другой патологии. Наличие заболеваний у родителей подростков определено при расспросе и изучении медицинской документации. Измеряли массу тела и рост подростка и рассчитывали индекс Кетле по формуле: масса тела в кг/рост в м<sup>2</sup> [8]. Избыточную массу тела и ожирение диагностировали по таблице значений индекса Кетле у подростков с учетом возраста отдельно для девушек и юношей [6]. Измерялось артериальное давление (АД) с использованием аускультативной методики с выявлением тонов Короткова. АГ диагностировали согласно Российским рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей и подростков [1]; использовали специальные таблицы, с предварительным определением по таблицам процента роста, соответствующего полу и возрасту пациента. Средние значения САД и ДАД вычисляли на основании трех измерений АД, проведенных с интервалом 2-3 мин; и сопоставляли их с 90-м и 95-м перцентилями АД, соответствующими полу, возрасту и перцентилю роста пациента.

Обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладной программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA, 1999). Количественные показатели представлены в виде частоты встречаемости и про-

центных соотношений. Сравнение групп по бинарному признаку проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат Пирсона  $\chi^2$ . Влияние отдельных факторов риска на АГ у подростков определялось в логистическом регрессионном анализе и выражалось величиной OR (odds ratio) — отношение шансов, показывающее, во сколько раз риск возрастает у лиц, имеющих данный фактор риска по сравнению с лицами, у которых он отсутствует. Определялся 95% доверительный интервал для OR.

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования, было установлено, что частота артериальной гипертонии у подростков составила 20% (у 68 из 340), при этом частота артериальной гипертонии у юношей выше, чем у девушек (13% против 7%) за счет систолической артериальной гипертонии. По данным M.L. Hansen et al., 2007 г. и данными ВНОК, 2009 г., частота АГ составила 3,6 и 2,4-18% соответственно, при этом необходимо учитывать, что в указанные исследования включены дети и подростки в возрасте от 3 до 18 лет [1, 7].

АГ 1 степени выявлена у 58 (17 %) подростков, 2 степени — у 10 (3 %). Частота изолированной систолической артериальной гипертонии (САГ) и диастолической артериальной гипертонии (ДАГ) составили 7 % и 7,6% от общего количества подростков. Среди юношей частота артериальной гипертонии составила 44 (65%) и была статистически значимо выше, чем у девушек — 24 (35 %),  $p = 0,05$ . Обнаружено, что увеличение частоты АГ у юношей произошло за счет САГ — 13,6% против 3,5% у девушек ( $p < 0,001$ ). А частота ДАГ у юношей и девушек значимо не отличалась (8,3% против 7%).

У 104 (30,5%) подростков выявлены избыточная масса тела или ожирение. Проведено исследование влияния избыточной массы тела и ожирения на АГ у подростков с использованием таблицы сопряженности и критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Было обнаружено, что у подростков с избыточной массой тела и ожирением статистически значимо чаще выявлена АГ, чем у подростков с нормальной массой тела (49% против 16,8%; ( $p < 0,001$ )).

Зависимость частоты АГ у подростков от заболеваний родителей исследована с использованием таблицы сопряженности и критерия хи-квадрат Пирсона  $\chi^2$  (табл.1).

Обнаружена достоверная связь между заболеваниями родителей в анамнезе: сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и частотой возникновения АГ у подростков.

Таким образом, выявлены статистически значимые предикторы (сахарный диабет, сердечно-сосудистые

заболевания у родителей в анамнезе, а также мужской пол, ожирение и избыточная масса тела подростка), достоверно влияющие на возникновение АГ у подростков.

Для выявления независимого влияния вышеперечисленных предикторов друг от друга на возникновение АГ у подростков использована логистическая регрессия (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что сердечно-сосудистые заболевания ( $p = 0,04$ ) в анамнезе у родителей, а также повышенная масса тела (ожирение или избыточная масса тела) ( $p < 0,0001$ ) и мужской пол подростка ( $p = 0,003$ ), независимо друг от друга связаны с риском возникновения артериальной гипертонии у подростка.

Таблица 2

Предикторы артериальной гипертонии у подростков

Показатель	OR	95% ДИ	p
Мужской пол подростка	2,4	1,34 — 4,3	0,003
Ожирение или избыточная масса тела у подростка	3,1	1,7 — 5,6	< 0,0001
Сердечно-сосудистые заболевания у родителей	2,1	1,1 — 4,1	0,04
СД у родителей	1,9	0,86 — 4,2	0,1

Анализ показал, что мужской пол подростка независимо связан с возникновением АГ после учета других предикторов, которые статистически значимо связаны с АГ. Юноши имели риск развития АГ в 2,4 раза выше, чем девушки после учета других предикторов. Подростки с ожирением и избыточной массой тела имели риск возникновения АГ в 3 раза выше (OR — 3,1), чем подростки с нормальной массой тела. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родителей в анамнезе увеличивает риск возникновения АГ у подростков в 2 раза выше (OR — 2,1). В то же время многофакторный анализ не выявил влияния СД на развитие АГ у подростков. Было обнаружено, что после учета влияния ССЗ у родителей, пола, избыточной массы тела и ожирения на возникновение АГ у подростков, влияние СД у родителей на риск возникновения АГ у подростков становится статистически незначимым ( $p = 0,1$ ).

В своем исследовании мы подтвердили результаты ранее проведенных исследований [2, 3, 5] о влиянии на

возникновение АГ у подростков известных факторов (сердечно-сосудистые заболевания у родителей в анамнезе, ожирение и избыточная масса тела, мужской пол у подростков). При определении фактора, влияющего на возникновение какого-либо заболевания, включая артериальную гипертонию, необходимо определить его независимое влияние. Для этого необходимо провести многофакторный анализ, который учитывает независимое влияние от других факторов, способных повлиять на риск возникновения заболевания. В этом мы убедились при изучении влияния СД у родителей на риск возникновения АГ у подростков. Вначале, при изучении простой связи с использованием таблицы сопряженности и критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) была обнаружена достоверная связь между заболеванием родителей сахарным диабетом и частотой возникновения АГ у подростков. В последующем, при проведении многофакторного анализа с помощью логистической регрессии и учета влияния ССЗ у родителей, пола, избыточной массы тела и ожирения на возникновение АГ у подростков связь между СД у родителей и АГ у подростков не подтвердилась.

Исследование, проведенное M.L. Hansen et al. (2007 г.) показало, что частота АГ у юношей выше, чем у девушек (8,6 % против 5,3 %), но при этом не учитывалось независимое влияние пола подростка от сердечно-сосудистых заболеваний у родителей, ожирения и избыточной массы тела на возникновение АГ у подростков [7].

Таким образом, исследование показало, что частота АГ у подростков составила 20%, при этом частота АГ у юношей выше, чем у девушек (13 % против 7 %), за счет САГ. Установлено, что риск возникновения АГ у юношей независимо от сердечно-сосудистых заболеваний у родителей в анамнезе, ожирения и избыточной массы тела статистически значимо выше, чем у девушек. Юноши имели риск развития АГ в 2,4 раза выше, чем девушки после учета других предикторов. Подростки с ожирением и избыточной массой тела имели риск возникновения АГ в 3 раза выше (OR — 3,1) выше, чем подростки с нормальной массой тела. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родителей в анамнезе увеличивает риск возникновения АГ у подростков в 2 раза выше (OR — 2,1).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертонии у детей и подростков. Российские рекомендации. 2-й пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8. Прил. 1. — С. 1-30.
2. Ледяев Ю.В., Черненко Н.С., Черкасов О.В. и др. Оценка факторов риска и профилактика развития артериальной гипертонии у подростков // Лечащий врач. — 2012. — № 6. — С. 6-11.
3. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 6. Прил. 1. — С. 1-35.
4. Синькова Г.М. Эпидемиология артериальной гипертонии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — №. — 8. С. 5-10.

5. Chen X., Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 3171-3180.
6. Cole T.J., Bellizzi M.C., Dietz K.M. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey // B.M.J. — 2000. — Vol. 320. — P. 1-6.
7. Hansen M.L., PGunn W., Kaelber D.C. Underdiagnosis of Hypertension in Children and Adolescents // JAMA. — 2007. — Vol. 298(8). — P. 874-879.
8. WHO: Global Database on Body Mass Index // <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.

## REFERENCES

1. Diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents. Russian recommendations. 2-nd revision // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. — 2009. — N 8 (4), suppl. 1. (in Russian).

2. Ledyayev Y.V., Chernenkov N.S., Cherkasov O.V. [et al]. Assessment of risk factors and prevention of development of hypertension in adolescents // Lechashhij vrach. — 2012. — № 6. — P. 6-11. (in Russian).

3. Sinkova G.M. Epidemiology of arterial hypertension // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). — 2007. — № 8. — P. 5-10. (in Russian).
4. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Rus. recommendations // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. — 2012. — N 6, suppl. 1. (in Russian).
5. Chen X., Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 3171-3180.

6. Cole T.J., Bellizzi M.C., Dietz K.M. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey // B.M.J. — 2000. — Vol. 320. — P. 1-6.
7. Hansen M.L., PGunn.W., Kaelber D.C. Underdiagnosis of Hypertension in Children and Adolescents // JAMA. — 2007. — Vol. 298(8). — P. 874-879.
- WHO: Global Database on Body Mass Index // <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.

**Информация об авторах:** Дац Людмила Сергеевна — ассистент кафедры, к.м.н., 664049, г. Иркутск, м-р Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра семейной медицины, e-mail: fam-med-igiuv@rambler.ru; Меньшикова Лариса Васильевна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Дац Андрей Владимирович — доцент, к.м.н.; Меньшиков Михаил Львович — ассистент, к.м.н.; Бабанская Евгения Борисовна — ассистент кафедры, к.м.н.; Говорина Елена Николаевна — заместитель главного врача по педиатрии Иркутской городской клинической больницы № 8, Иванова Татьяна Николаевна — заведующий Центром здоровья детской поликлиники ИГКБ № 8.

**Information about the authors:** Dats L.S. — PhD, assistant, chair of family medicine, Jubilejnyj microdistrict, 100, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia, 664049, e-mail: fam-med-igiuv@rambler.ru; Menshikova L.V. — MD, professor, head of family medicine chair, Dats A.V. — PhD, docent, chair of emergency medical aid and disaster medicine; Menshikov M.L. — PhD, assistant, chair of family medicine, Babanskaya E.B. — PhD, assistant, chair of family medicine, E.N. Govorina — deputy head physician on Pediatrics, Irkutsk municipal clinical hospital № 8, T.N. Ivanova — head of Center for health child health clinics, Irkutsk municipal clinical hospital № 8.

© СВЕРЛИК И.С., ВЕРЛАН Н.В. — 2014  
УДК 616.3-085.2.036

#### АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ СХЕМ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Ирина Станиславовна Сверлик<sup>1,2</sup>, Надежда Вадимовна Верлан<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра медицинской экспертизы, зав. — д.м.н., доц. И.Л. Петрунко; кафедра клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Верлан; <sup>2</sup>Иркутский филиал «РОСНО-МС», директор — О.А. Приходько)

**Резюме.** Проведена оценка данных 46 историй болезни пациентов, страдающих язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Экспертиза схем эрадикационной терапии с использованием «ABC» и «VEN» методов фармакоэкономического анализа выявила проблему использования рекомендованных стандартов лечения. Адекватная антибактериальная терапия, соответствующая современным протоколам, проведена 54,6% пациентов. Контроль результативности эрадикации запланирован только в 18,4% случаев. Показана необходимость экспертного анализа качества лечения.

**Ключевые слова:** экспертиза, стандарты терапии, язвенная болезнь.

#### THE ANALYSIS OF APPLICATION OF SCHEMES FOR ERADICATIONAL THERAPY

I.S. Sverlik<sup>1,2</sup>, N.V. Verlan<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk branch of "ROSNO-MS", Russia)

**Summary.** The assessment of the data of 46 clinical records of the patients having the stomach ulcer associated with *Helicobacter pylori* has been carried out. Examination of schemes of eradication therapy with use of "ABC" and "VEN" methods of pharmacoeconomic analysis revealed a problem of use of the recommended standards of treatment. The adequate antibacterial therapy corresponding to modern protocols was carried out in 54.6% of patients. Control of productivity of an eradication is planned only in 18.4% of cases. The necessity of the expert analysis of quality of treatment is shown.

**Key words:** examination, standards of therapy, stomach ulcer, *Helicobacter pylori*.

Ключевой составляющей лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДПК), ассоциированной с *H. pylori*, является эрадикационная терапия [3,5]. Современные схемы фармакотерапии, на которые ориентированы стандарты оказания медицинской помощи больным с данной патологией, рекомендованы в 2011 году (Маастрихт IV) [7]. Несоблюдение протоколов лечения (комбинаций препаратов, дозировок лекарств, временных интервалов) приводит к снижению эффективности эрадикации и лечения.

**Цель:** провести оценку внедрения схем лечения *H.*

*pylori* инфекции при ЯБЖ и ДПК в медицинских учреждениях Иркутской области.

#### Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование с анализом схем эрадикационной терапии по материалам 46 историй болезни пациентов с ЯБЖ и ДПК из стационаров медицинских учреждений Иркутской области. За основу экспертизы назначений взяты «Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лече-

нию *H. pylori* инфекции у взрослых» (2012 года) [3]. Также проведена оценка рационального использования финансовых ресурсов с применением ABC и VEN-методик оценки целесообразности назначения лекарственных средств (ЛС) [2,4,6,8]. При этом выделено три группы ЛС по накопительному проценту в зависимости от доли общего объема финансирования: группа А — 80% затрат, В — 15%; С — 5% от всех затрат [2,8]. Одновременно все ЛС на основании действующих рекомендаций [1,3,7] распределены по степени их значимости: «V» (vital) — жизненно-необходимые, «E» (essential) — важные, «N» (non-essential) — второстепенные препараты.

К категории «V» отнесены: антисекреторные и антибактериальные препараты, включенные в современные рекомендации по лечению *H. pylori* инфекции; «E»: цитопротекторы и антациды; к «N» категории пречислены: антибактериальные средства, не входящие в современные рекомендации, а также метаболиты и витамины.

### Результаты и обсуждение

Схемы эрадикационной терапии, невключенные в рекомендации, использованы в 54,6% рассматриваемых случаев. В городских лечебных учреждениях соответствие выбора антибактериальной терапии современным российским стандартам отмечено в 86,6% случаев, в то время как, в районных стационарах адекватную антибактериальную терапию получали лишь 9,2% пациентов. Отмечены также следующие дефекты: одновременное назначение двух (трех) антисекреторных препаратов; использование двухкомпонентной схемы (антибиотик, препарат висмута); монотерапия антибиотиком; применение некорректных дозировок в трехкомпонентных протоколах; отсутствие терапии «второй линии», при наличии анамнестических данных о предшествующем лечении; продолжительность фар-

макотерапии варьировала от 3 до 12 дней. При выписке из стационара контроль результативности эрадикации рекомендован лишь в 18,4% случаев.

При фармакоэпидемиологической оценке установлено, что по частоте назначения среди антибактериальных препаратов лидирующую позицию занимал метронидазол (63,8%), затем амоксициллин (назначен в 54,6% случаев), кларитромицин входил в схему лечения у 40,8% больных, реже использовались тетрациклин и коллоидный висмут (31,6% и 15,8%, соответственно).

Оценка фармакотерапии по ABC-шкале показала, что для лечения ЯБЖ и ДПК использованы 23 лекарства (отдельные ЛС закупались в нескольких лекарственных формах). В группу «А» (по кумулятивному проценту) вошло 16 препаратов. При ранжировании этих ЛС по категориям жизненной важности установлено, что 62,5 % из них могут быть отнесены к группам витальных и необходимых. В классе «В» находилось 50,0% симптоматических ЛС; в группе «С» второстепенных препаратов было 60,0%.

Таким образом, при лечении ЯБЖ и ДПК отмечена диспропорция по соотношению ABC/VEN показателей, что может свидетельствовать о нерациональном использовании финансовых ресурсов. Только 75% денежных средств расходуется на препараты, рекомендованные национальными стандартами. Нет полного соблюдения требований к проведению эрадикационной терапии при ЯБЖ и ДПК. ЛС назначаются без исходного тестирования на *H. pylori* инфекцию, нарушаются дозовые и временные режимы использования антибиотиков, отсутствуют рекомендации по контролю за эффективностью их применения.

Требуется дальнейшее внедрение экспертизы качества медицинской помощи для устранения дисбаланса в распределении денежных средств. Это будет способствовать оптимизации технологий приобретения и использования ЛС, что, в целом, позволит повысить уровень медицинского обслуживания населения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вялков А.И., Катлинский А.В., Воробьев П.А. Стандартизация, фармакоэкономика и система рационального лекарственного обеспечения населения // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2000. — №4. — С. 3-6.
2. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. ABC/VEN-анализ: Методические рекомендации. — М. — 2004. — 15 с.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — №1. — С. 87-89.
4. Кобелт Г. Методы фармакоэкономического анализа: полезность затрат // Клинич. фармакология и терапия. — 1999. — Т.8, №3. — С. 60-64.

5. Лоранская И.В., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Проблемы лечения хеликобактерной инфекции. // Русский медицинский журнал. Гастроэнтерология. — 2013. — №31. — С. 1638-1640.
6. ОСТ «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002 // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2002. — №5. — С. 55-67.
7. Рекомендации Маастрихт-4 по ведению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, 2012). <http://surgerysonet.net/info/>. Rekomendatii po gastroenterologii, Maastricht — 4.
8. Танковский В.Э., Шамшурина Н.Г., Котьяцкая Е.Е., Григорьев С.В. Методы экономических оценок в практике здравоохранения (опыт фармакоэкономики) // Экономика здравоохранения. — 2001. — №9. — С. 23-26.

### REFERENCES

1. Vyalkov A.I., Katlinsky A.V., Vorobyov P.A. Standardization, pharmacoeconomica and system of rational provision of medicines of the population // Problemy standartizatsii v zdavoohcranenii. — 2000. — №4. — P. 3-6. (in Russian)
2. Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. ABC/VEN analysis// Methodical recommendations. — Moscow, 2004. — 15 p. (in Russian)
3. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological Association in diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults // Rossijskij Zurnal gastroenterologii, Gepatologii i koloproktologii. — 2012. — 22 (1). — P. 87-89. (in Russian)
4. Kobelt G. Methods of the farmakoeconomicheskyy analysis: usefulness of expenses// Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. — 1999. — T.8, № 3. — P. 60-64. (in Russian)

5. Loranskaja I.V., Rakitskaja L.G., Mamedova L.D. The problems of treatment of helicobacter infection. // Russkij Medisinskij Zurnal. Gastroenterologiya. — 2010. — 31. — P. 1638-1640. (in Russian)
6. OST "Kliniko-ekonomicheskyy researches. General provisions" 91500.14.0001-2002 // Problemy standartizatsii v zdavoohcranenii. — 2002. — №5. — P. 55-67. (in Russian)
7. Infomarcii Maastricht — 4. Rekomendatii po gastroenterologii. — 2012. <http://surgerysonet.net/info/>.
8. Tankovskyy V.E., Shamshurin N.G., Kotyatskaya E.E., Grigoryev S.V. Methods of economic estimates in practice of health care (experience pharmacoeconomica) // Ekonomika v zdavoohcranenii. — 2001. — № 9. — P. 23-26. (in Russian)



**Информация об авторах:** Сверлик Ирина Станиславовна — ассистент, руководитель отдела защиты прав застрахованных и экспертизы качества медицинской помощи, тел. (3952) 705644, e-mail: issverlik@yandex.ru; Верлан Надежда Вадимовна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664049, Иркутск, Юбилейный 100, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, тел. (3952) 465326, e-mail: clinpharmirk@mail.ru

**Information About the Authors:** Sverlik Irina Stanislavovna — Assistant, 664049, Irkutsk, Jubileyney-100, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, ph.: (3952) 465326, Head of Department Protection the Rights of the Insured and Examination, e-mail: issverlik@yandex.ru; Verlan Nadezhda Vadimovna — Head of Department, PhD, MD, professor, 664049, Irkutsk, Jubileyney-100, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, ph. (3952) 465326, e-mail: clinpharmirk@mail.ru

© АЮШЕЕВА А.В., ЗАРИЦКАЯ Л.В., ЛЕПЕХОВА С.А., БАТУНОВА Е.В., ПОСТОВАЯ О.Н., ИЛЬИЧЕВА Е.А., КУРГАНСКИЙ И.С., АХМЕДОВ А.Е. — 2014  
УДК 616.447-089-092.612.017.1

### ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ УДАЛЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Анастасия Валерьевна Аюшеева<sup>1</sup>, Лариса Васильевна Зарицкая<sup>2</sup>, Светлана Александровна Лепехова<sup>1,3,4</sup>,  
Елена Владимировна Батунова<sup>2</sup>, Ольга Николаевна Постовая<sup>2</sup>, Елена Алексеевна Ильичева<sup>1</sup>,  
Илья Сергеевич Курганский<sup>4</sup>, Артур Евгеньевич Ахмедов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев, научный отдел экспериментальной хирургии с виварием, зав. — д.б.н. С.А. Лепехова;

<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, ЦНИЛ, зав. — к.м.н., доц. А.В. Стародубцев; <sup>3</sup>Иркутский научный центр СО РАН, председатель — акад. РАН И.В. Бычков, отдел медико-биологических исследований и технологий, зав. — д.м.н., проф. К.А. Апарцин; <sup>4</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. — член-корр. РАН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

**Резюме.** Исследовали показатели неспецифической резистентности крыс-самок после удаления околощитовидных желез с применением электрокоагуляции (группа №1) и микрохирургическим способом с использованием медицинского клея (группа №2). У всех животных через трое суток выявляли повышение показателей общего числа лейкоцитов, доли сегментоядерных нейтрофилов, фагоцитоза и НСТ-теста. Показано значимое уменьшение показателей неспецифической резистентности в группе №2 через четырнадцать суток в сравнении с группой №1.

**Ключевые слова:** околощитовидная железа, неспецифическая резистентность, воспаление.

### THE INFLUENCE OF VARIOUS WAYS OF THE REMOVAL OF PARATHYROID GLANDS ON THE INDEXES OF NONSPECIFIC RESPONSE

A. V. Ayusheeva<sup>1</sup>, L. V. Zaritskaya<sup>2</sup>, S. A. Lepekhova<sup>1,3,4</sup>, E. V. Batunova<sup>2</sup>, O. N. Postovaya<sup>2</sup>,  
E. A. Iljicheva<sup>1</sup>, I. S. Kurganskiy<sup>4</sup>, A. E. Ahmedov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center of Reconstructive Surgery Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences;  
<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>3</sup>Irkutsk Scientific Center Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; <sup>4</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** In the present study we investigated the measurements of nonspecific immune response in female rats after removal of the parathyroid glands using electrocoagulation (group 1) and microsurgical method with the use of medical adhesive (group 2). In all animals in three days the rise of total leukocytes, the proportion of segmented neutrophils, phagocytosis and NST test has been noted. A significant decrease of the indexes of nonspecific resistance in group number 2 in the fourteenth day has been shown compared to the group number 1.

**Key words:** nonspecific resistance, parathyroid gland, inflammation.

По данным ВОЗ, число людей с той или иной патологией щитовидной железы на Земле превышает 300 млн. Повсеместно растет степень хирургической активности и наблюдается тенденция увеличения числа радикальных операций, что приводит к сохранению количества послеоперационных осложнений, в частности, развитию послеоперационного гипопаратиреоза. Частота развития недостаточности околощитовидных желез после операций по поводу заболеваний щитовидной железы по разным данным колеблется от 0,9 до 1,6% в крупных хирургических центрах при наличии опытных хирургов [1]. Послеоперационный гипопаратиреоз остается наиболее частым исходом хирургической коррекции гипопаратиреоза при гиперплазии околощитовидных желез (ОЩЖ). Заболеваемость первичным гипопаратиреозом составляет от 0,5 до 34 случаев на 1000 человек, в 10-20 % наблюдений это гиперплазия ОЩЖ [2].

Активно ведутся разработки заместительной терапии гипопаратиреоза, при этом большинство предложенных методов обсуждаются в эксперименте. При мо-

делировании патологических процессов у экспериментальных животных для анализа тяжести течения часто используют оценку показателей неспецифической резистентности организма [5]. Также, до настоящего времени исследуется влияние состояния кальциевого обмена на различные ступени иммунного ответа [8]. Таким образом, целью исследования явилось изучить влияние различных способов удаления околощитовидных желез на показатели неспецифического иммунного ответа у крыс в раннем послеоперационном периоде.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на 32 белых крысах-самках линии «Wistar» 10-месячного возраста с массой тела 250-300 г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, что соответствует нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» (виварий I категории, вет. удостоверение 238 № 000360 от 30 апреля 2013 г.,

служба ветеринарии Иркутской области) по утвержденным СОП [4]. Опыты на животных выполняли в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». Все оперативные вмешательства проводили в стерильных условиях под общим обезболиванием.

В асептических условиях и под общей анестезией животное фиксировали на столике А.И.Сеченова в положении «лежа на спине». После подготовки операционного поля (удаление шерстяного покрова, обработка кожи раствором антисептика трижды) выполняли доступ к щитовидной, околощитовидным железам. Затем с помощью методов рандомизации животные были распределены на группы следующим образом: в группе № 1 (n=14) разрушение околощитовидных желез при помощи электрокоагуляции, воздействием электрода в течение 1сек; в группе №2 (n = 12) выполняли паратиреоидэктомию путем резекции ткани щитовидной железы с использованием микрохирургической техники и медицинского клея для закрытия раневой поверхности щитовидной железы.

У животных исследовали лейкоцитарный профиль, показатели фагоцитоза. Иммунологические исследования проводили в лабораторном отделе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России. Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов крови оценивали по следующим показателям: фагоцитарный индекс (ФИ) — отображает процент нейтрофилов, способных к активному захвату частиц, активность фагоцитоза; фагоцитарное число (ФЧ) — среднее число частиц поглощенных одним активным нейтрофилом, характеризует поглотительную способность нейтрофилов и интенсивность фагоцитоза. В качестве фагоцитируемых частиц использовали суспензию дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae*, инактивированных при температуре 80-90°C [3]. Для оценки кислородзависимой биоцидности нейтрофилов применяли спонтанный НСТ-тест (НСТсп). Для определения функционального резерва нейтрофилов использовали индуцированный НСТ-тест (НСТинд). Индуцированный НСТ-тест проводили с добавлением в среду инкубации активатора фагоцитарной реакции (раствор пирогенала) [6].

Подсчитывали количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу крови по общепринятым методикам [7].

Животных выводили из эксперимента на 3 и 14 суток. Забор крови для лабораторных исследований проводили у всех крыс в утренние часы на голодный желудок.

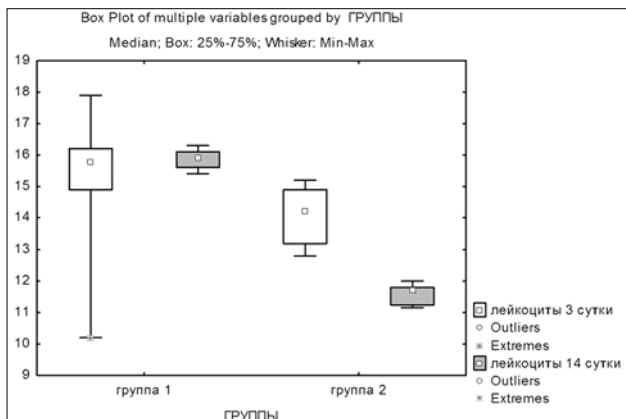


Рис. 1. Динамика количества лейкоцитов ( $\times 10^9$ ) в группах №1 и №2.

За норму принимали показатели, полученные у шести здоровых животных содержавшихся в одинаковых условиях с экспериментальными.

Статистический анализ проводили при помощи непараметрических тестов с использованием стандартного пакета Stat Soft, результаты представлены в форме медианы с интерквартильным размахом.

## Результаты и обсуждение

Для оценки течения послеоперационного гипопаратиреоза в раннем послеоперационном периоде, на первом этапе нами были изучены показатели летальности в группах. Было выявлено, что в группе №1 умерло двое животных (14,3%). В группе №2 все животные доживали до сроков выведения.

Для оценки воспалительной реакции нами проведено исследование общего числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа количества лейкоцитов, изменений в лейкоцитарной формуле через 3 и 14 суток после моделирования гипопаратиреоза (медиана, квартили)

Показатель	Сутки	Экспериментальные группы	
		Группа №1	Группа №2
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	3	15,8 (14,9-16,2)	14,08 (13,2-14,9)
	14	15,9 (15,6-16,1)	11,7 (11,25-11,8)♦
	Норма	3,25 (3,2-3,3)	
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3	2,5 (2-3)	0,5 (0-1) ♦
	14	0 (0-0)	0 (0-1)
	Норма	0 (0-1)	
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	3	43,5 (42-45)	40 (38-41)♦
	14	39,5 (38-41)	25,5 (25-28)♦♦
	Норма	36,5 (35-39)	
Эозинофилы (%)	3	2 (1-3)	3 (2-4)
	14	3,5 (3-5)	4,5 (2-7)
	Норма	2,5 (2-3)	
Моноциты (%)	3	2,5 (1-5)	3 (2-4)
	14	4 (3-6)	4,5 (2-7) ♦
	Норма	5 (3-7)	
Лимфоциты (%)	3	49 (48-51)	55 (54-56)♦
	14	52,5 (48-57)	64 (63-65)♦♦
	Норма	55,5 (54-56)	

Примечания: ♦ — значимые различия по критерию Манна-Уитни между группой №1 и группой №2 ( $p_U \leq 0,05$ ), ♦♦ — значимые различия по критерию Вилкоксона ( $p_w \leq 0,05$ ).

После удаления околощитовидных желез через 3 суток в обеих группах отмечено повышение общего числа лейкоцитов без достоверных отличий между группами ( $p_w=0,09$ ). Через 14 суток в группе №2 выявлено статистически значимое уменьшение числа лейкоцитов в сравнении с 3 сутками ( $p_w=0,028$ ), однако показатель остается выше нормы. В группе №1 количество лейкоцитов значимо не изменилось ( $p_w=0,06$ ), что говорит о поддержании воспалительной реакции. При сравнении групп через 14 суток число лейкоцитов было достоверно ниже в группе №2 ( $p_U=0,004$ ).

При анализе лейкоцитарной формулы получены следующие результаты. Через 3 суток в группе №1 количество палочкоядерных нейтрофилов было достоверно выше, чем в группе №2 ( $p_U=0,007$ ); к 14 суткам в группе №1 данный показатель достоверно снизился ( $p_w=0,03$ ) и не отличался от группы №2 ( $p_U=0,67$ ).

Через 3 суток у всех животных отмечено повышение доли сегментоядерных нейтрофилов, однако у животных из группы №2 данный показатель достоверно ниже ( $p_U=0,019$ ). Через 14 суток выявлено статистически значимое уменьшение доли сегментоядерных нейтрофи-

лов в группе №2 ( $p_w=0,02$ ). У животных в группе №1 в динамике через 3 и 14 суток снижение доли сегментоядерных нейтрофилов было не значимо ( $p_w=0,09$ ). По количеству моноцитов на 3 и 14 сутки группы не отличались ( $p_u=0,57$ ,  $p_u=0,62$ ), отмечено некоторое снижение данного показателя в динамике в группе №2 ( $p_w=0,46$ ).

По количеству лимфоцитов в группах выявлены значимые различия на 3 и 14 сутки ( $p_u=0,009$ ,  $p_u=0,004$ ), в группе №2 число лимфоцитов увеличилось через 14 суток ( $p_w=0,03$ ).

Для оценки влияния различных способов удаления околощитовидных желез на показатели фагоцитарной активности нейтрофилов нами были оценены фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, НСТсп., НСТинд., результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа изменений показателей фагоцитоза, НСТ-теста через 3 и 14 суток после моделирования гипопаратиреоза (медиана, квартили)

Показатель	Сутки	Экспериментальные группы	
		Группа №1	Группа №2 клей
ФИ (%)	3	73,5 (69-76)	73 (71-76)
	14	70 (67-71)	55 (48-60)♦♦
	Норма	53 (52-53)	
ФЧ	3	2,15 (2,1-2,9)	2,65 (2,2-3)
	14	1,65 (1,6-1,8) ♦	1,6 (1,5-1,6) ♦
	Норма	1,9 (1,8-1,9)	
НСТсп (%)	3	15 (10-19)	13 (9-16)
	14	12 (10-15)	5 (4-6)♦♦
	Норма	8,5 (7-12)	
НСТинд (%)	3	20,5 (20-22)	19 (16-23)
	14	22,5 (22-24)	10,5 (10-12)♦♦
	Норма	11 (9-12)	

Примечания: ♦ — значимые различия по критерию Манна-Уитни между группой №1 и группой №2 ( $p_u \leq 0,05$ ), ♦♦ — значимые различия по критерию Вилкоксона ( $p_w \leq 0,05$ ).

Через 3 суток в обеих группах выявляли повышение фагоцитарного числа без существенных различий между группами ( $p_u=0,63$ ), со снижением данного показателя в обеих группах ( $p_w=0,028$ ) и отсутствием значимых отличий ( $p_u=0,23$ ) к 14 суткам.

Фагоцитарный индекс через 3 суток повысился в обеих группах без достоверных различий ( $p_u=0,87$ ). Через 14 суток в группе №1 выявлена тенденция к снижению фагоцитарного индекса ( $p_w=0,07$ ); в группе №2 выявлено значимое снижение фагоцитарного индекса ( $p_w=0,028$ ) и данный показатель стал статистически значимо ниже, чем в группе №1 ( $p_u=0,004$ ). Такая же динамика выявлена в изменении процента спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Через 3 суток достоверных отличий между группами по показателю НСТсп и НСТинд не наблюдалось ( $p_u=0,58$ ,  $p_u=0,33$ ). Через 14 суток НСТсп и НСТинд значимо снизились в группе №2 ( $p_w=0,046$ ,  $p_w=0,028$ ) и были значимо ниже в сравнении с группой №1 ( $p_u=0,003$ ,  $p_u=0,004$ ).

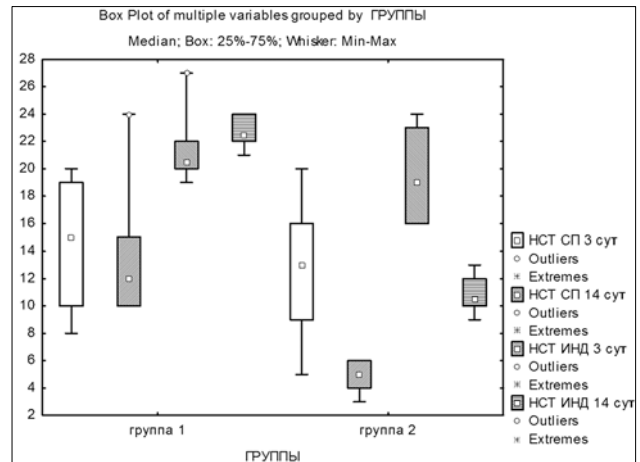


Рис.2. Динамика НСТсп, НСТинд (%) в группах №1 и №2.

При удалении околощитовидных желез микрохирургическим способом с использованием медицинского клея в раннем послеоперационном периоде выявлено повышение общего количества лейкоцитов. Через 14 суток отмечено снижение общего числа лейкоцитов, что свидетельствует о регрессии воспаления. Показатель фагоцитарной активности нейтрофилов восстановился к 14 суткам, также снизился показатель интенсивности фагоцитоза. При оценке состояния кислородзависимого механизма бактерицидности нейтрофилов выявлено снижение показателя степени активации при сохранении функционального резерва.

Нами установлено, что при разрушении тканей околощитовидных желез с использованием электрокоагуляции повышается общее число лейкоцитов, которое сохраняется и через 14 суток после операции, что говорит о продолжающемся воспалении. Выявлена высокая активность фагоцитоза на протяжении всего срока наблюдения, показатель интенсивности фагоцитоза снижается через 14 суток. Через 3 суток отмечено повышение показателей степени активации НАДФ-Н-оксидазной системы и отсутствие значимого снижения через 14 суток при сохранении резервных возможностей внутриклеточных систем фагоцитов.

Таким образом, нами показано, что способ удаления околощитовидных желез у крыс с использованием микрохирургической техники и медицинского клея является предпочтительным в сравнении с разрушением ткани околощитовидных желез при помощи электрокоагуляции, т.к. при этом наблюдали менее выраженную системную воспалительную реакцию в раннем послеоперационном периоде. На это указывали уменьшение общего числа лейкоцитов, снижение сегментоядерных нейтрофилов, увеличение лимфоцитов, снижение фагоцитарного индекса. Использование микрохирургической техники и медицинского клея для закрытия раневой поверхности после экстирпации околощитовидных желез позволяет снизить влияние хирургической травмы на тяжесть состояния животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аюшеева А.В., Ильичева Е.А., Лепехова С.А. Послеоперационный гипопаратиреоз, способы профилактики и коррекции // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — №1 (89). — С.160-164.
2. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Васильева Т.О. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза // Остеопороз и остеопатии. — 2010. — №1. — С.13-18.
3. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. — М.: Медицина, 1987. — 383 с.
4. Лепехова С.А. Программа стандартных операционных процедур: лабораторные животные (прием, содержание, уход и контроль здоровья животных в вивариях медицинского уч-

реждения): учеб. пособие). — Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; ИГМУ, 2012. — 96 с.

5. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Зарицкая Л.В. и др. Влияние ксенотрансплантации культуры клеток печени на изменения неспецифической резистентности организма при остром токсическом повреждении печени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — Т.90. №7. — С.101-104.

6. Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Кнутарева Е.Н. и др. Цитотоксический потенциал эозинофильных гранул у больных с синдромом эозинофилии // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — №3. — С.26-31.

7. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. — М.: Медицина, 2000. — 544 с.

8. Смирнова Т.Л., Сергеева В.Е., Судеева В.С и др. Состояние иммунокомпетентных органов в условиях гормонального

дисбаланса // Международный журнал по иммунореабилитации. — 2010. — Том 12. № 2. — С.235b-236.

## REFERENCES

1. Ayusheeva A.V, Lepekhova S.A., Iljicheva E.A. Postoperative hypoparathyroidism, ways of prevention and correction // BULLETEN VSNC SO RAMN. — 2013. — №1 (89). — P.160-164. (in Russian)  
 2. Dedov I.I., Rozhinskaya L.Y., Mokrysheva N.G., Vasilyeva T.O. Etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of the primary hyperparathyroidism // Osteoporosis i osteopatii. — 2010. — №1. — P.13-18. (in Russian)  
 3. Immunological methods / Ed. G. Frimel. — Moscow: Meditsina, 1987. — 383 p. (in Russian)  
 4. Lepekhova S.A. Program of standart operations procedures: laboratory animals (reception, keep, care and health control of the animals in the medical instituts vivarium): study guide. — Irkutsk: ESSC The Siberian Department of the Russian Academy of Medical Sciences; ISMU, 2012. — 96 p. (in Russian)

5. Lepekhova S.A., Aparcin K.A., Zaritskaya L.V., et al. The influence of xenotransplantation of cultures of cells of a liver on changes in non-specific resistance of an organism in acute toxic damage of liver // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2009. — Vol.90. №7. — P.101-104. (in Russian)  
 6. Litvinova L.S., Kolobovnikova Y.V., Knutareva E.N., et al. The cytotoxic potential of the eosinophil granule in patients with the syndrome of eosinophils // BULLETEN sibirskoj medicini. — 2006. — №3. — P.26-31. (in Russian)  
 7. Nasarenko G.I. Clinical evaluation of laboratory results. — Moscow: Meditsina, 2000. — 544 p. (in Russian)  
 8. Smirnova T.L., Sergeeva V.N., Sudeeva V.S., et al. Condition immunocompetent organs in terms hormonal disbalance // Mezhdunarodnij zurnal po immunoreabilitacii. — 2010. — Vol. 12. № 2. — P.235b-236. (in Russian)

**Информация об авторах:** Аюшеева Анастасия Валерьевна — аспирант; 664049 г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, а/я 15, тел. 89025676783, e-mail: ava\_irk@inbox.ru; Лепехова Светлана Александровна — заведующая научным отделом, главный научный сотрудник, д.б.н.; Зарицкая Лариса Васильевна — заведующая лабораторным отделом, к.б.н.; Батунова Елена Владимировна — м.н.с.; Постовая Ольга Николаевна — м.н.с.; Ильичева Елена Алексеевна — заведующая научным клиническим отделом, д.м.н., профессор; Курганский Илья Сергеевич — ординатор; Ахмедов Артур Евгеньевич — м.н.с.

**Information About the Authors:** Ayusheeva Anastasija Valerjevna — graduate student, 664049, Irkutsk, Yubilejnij, 100, post box 15, phone (3952) 89025676783, e-mail: ava\_irk@inbox.ru; Lepekhova Svetlana Alexandrovna — Head of the Department, Leading Researcher, BD, PhD; Zaritskaya Larisa Vasiljevna — Head of the Department, PhD; Batunova Elena Vladimirovna — Reseacher; Postovaya Olga Nikolaevna — Reseacher; Iljicheva Elena Alexeevna — Head of the Department, MD, PhD, Professor; Kurganskiy Ilja Sergeevich — ordinator; Ahmedov Artur Evgenjevich — Reseacher.

© МОЛОКОВ Д.Д. — 2014  
 УДК: 616.133-004.6-089

## РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ: ПОКАЗАНИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Дмитрий Дмитриевич Молоков

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра медицинской реабилитации, зав — д.м.н., проф. Д.Д. Молоков)

**Резюме.** В статье изложена роль реактивности сердечно-сосудистой системы для определения показаний к проведению реконструктивных операций на магистральных артериях головы при их атеросклеротическом стенозирующем поражении, а также дана объективная оценка эффективности этих операций.

**Ключевые слова:** реактивность сердечно-сосудистой системы, реконструктивные операции, атеросклеротические стенозирующие поражения.

## RECONSTRUCTIVE OPERATIONS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC STENOSING LESIONS OF EXTRACRANIAL ARTERIES: INDICATIONS, EFFECTIVENESS

D.D. Molokov

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** The article describes the role of a reactivity of cardiovascular system for definition of indications to carrying out reconstructive operations on the main arteries of the head in their atherosclerotic stenosing lesion, and also given the objective assessment of effectiveness of these operations.

**Key words:** reactivity of cardiovascular system, reconstructive operations, atherosclerotic stenosing lesions.

Реконструктивные операции при окклюзионных поражениях экстракраниальных артерий, по мнению ряда авторов [1, 2, 3, 4, 5], имеют высокую эффективность и профилактическую направленность, так как снижают частоту острых нарушений мозгового кровообращения, отодвигают сроки их возникновения и уменьшают вероятность летального исхода.

### Материалы и методы

Всего обследовано 82 больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией с наличием атеросклеро-

тических стенозов экстракраниальных артерий в сочетании с синдромом Лериша и 16 больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией при стенозах экстракраниальных артерий без окклюдующего поражения периферических артерий. Все больные выражали добровольное информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме.

Мозговое кровообращение изучалось с помощью ультразвуковой доплерографии и реоэнцефалографии. Показатели центральной гемодинамики регистрировались с методом тетраполярной грудной реографии.

Реактивность сердечно-сосудистой системы исследовалась посредством применения функциональных нагрузочных проб: антиортостатической, гипервентиляционной, с дозированной физической нагрузкой, с психоэмоциональной нагрузкой. Для оценки эффективности проведенных реконструктивных операций гемодинамические показатели сравнивались до и после их проведения как в состоянии покоя, так и во время проведения функциональных проб.

Данные представлялись в виде средних (М) и стандартных ошибок средних (m). Оценка статистической значимости различий проводилась с использованием дисперсионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При определении показаний для реконструктивных операций на брахиоцефальных артериях при их стенозирующих поражениях необходимо учитывать состояние реактивности сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярной реактивности.

Хирургические вмешательства на магистральных сосудах головы и шеи показаны не только при явных признаках стеноза или окклюзии, но и при обнаружении гиперконстрикторных реакций, вызывающих дефицит мозгового кровотока в одном из сосудистых бассейнов — каротидном или вертебрально-базилярном. Гиперконстрикторные реакции церебральных артерий могут приводить к срыву компенсации мозгового кровообращения в бассейне стенозированного сосуда даже в тех случаях, когда стеноз в обычных условиях гемодинамически не значим. Как было установлено нами в главе 3 наличие стеноза экстракраниальной артерии способствует усилению вазоконстрикторных реакций в ее бассейне. Эти показания становятся абсолютными, когда на фоне гиперконстрикторных реакций у больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией возникают транзиторные ишемические атаки.

Операции показаны в тех случаях, где ограничения мозгового кровотока провоцируются расстройствами центральной гемодинамики при наличии стенозирующего процесса в брахиоцефальных артериях. Так, у 19% больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией с нормотоническими реакциями мозговых артерий на используемые функциональные нагрузки был выявлен гипокинетический тип кровообращения. Величина ударного индекса, характеризующего сердечный выброс и сократительную способность миокарда, составила  $31,8 \pm 1,69$  мл/м<sup>2</sup>, а сердечного индекса —  $2,549 \pm 0,1114$  л/м<sup>2</sup>. У больных со стенозом экстракраниальных артерий более 60% и наличием соответствующей очаговой неврологической симптоматики основным патогенетическим механизмом является механизм сосудисто-мозговой недостаточности, причем в качестве экстрацеребрального фактора выступает низкий ударный объем сердца.

У 18% больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией со стенозирующими поражениями экстракраниальных артерий наблюдалось сочетание гипокинетического типа кровообращения с гиперконстрикторными реакциями мозговых сосудов, выявляемых при антиортостатической, гипервентиляционной и психоэмоциональных пробах. Подобное сочетание повышенной церебральной вазоконстрикции со слабостью сердечного выброса, представляется наиболее неблагоприятным вариантом кровоснабжения мозга. В данном случае проведение реконструктивной операции весьма обосновано.

У определенной части больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией со стенозирующими поражениями брахиоцефальных артерий во время функциональных нагрузок наряду с гиперконстрикторными реакциями мозговых сосудов наблюдалось одновременное резкое уменьшение ударного индекса. Так, во время

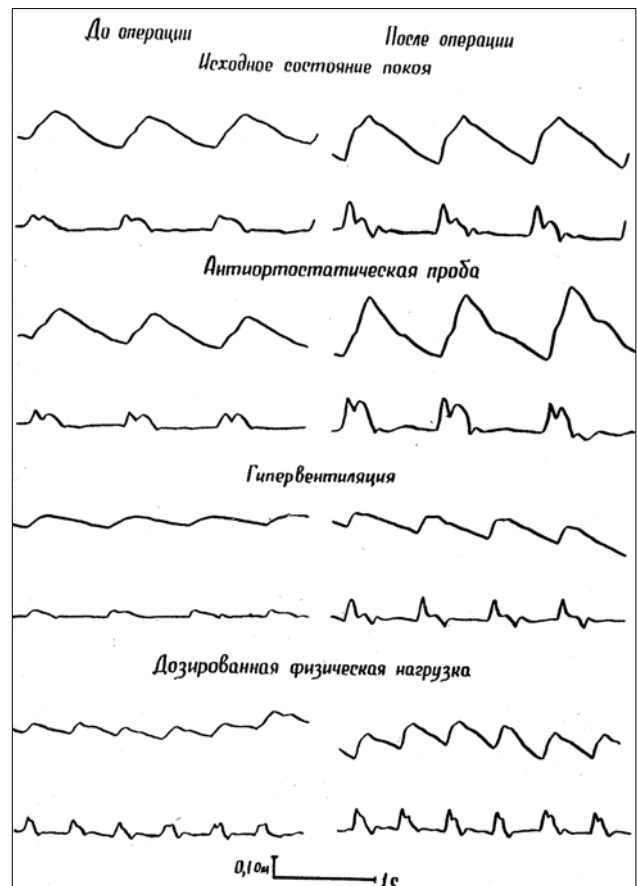


Рис. 1. Динамика РЭГ-показателей во фронто-мастоидальном отведении справа у больного Б. в результате протезирования брахиоцефального ствола в покое и во время функциональных проб.

антиортостатической пробы у 5 (8%) обследованных больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией наблюдалось снижение ударного индекса на  $21 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходной величиной или на  $13,0 \pm 3,03$  мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). У остальных больных ударный индекс во время антиортостатической пробы увеличился с  $48,4 \pm 1,37$  до  $54,6 \pm 1,53$  мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

При гипервентиляционной пробе у 7 (11%) больных дисциркуляторной энцефалопатией регистрировалось падение ударного индекса на  $33 \pm 6,1\%$  ( $p < 0,001$ ) или на  $17,8$  мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). У большинства же больных ударный индекс уменьшался незначительно с  $46,1 \pm 1,58$  до  $44,9 \pm 1,72$  ( $p > 0,05$ ).

Во время психоэмоциональной нагрузки у 8 (17%) больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией наблюдалось снижение ударного индекса на  $29 \pm 5,0\%$  ( $P < 0,001$ ) или на  $15,1 \pm 1,77$  мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), а у остальных больных этот показатель изменялся не существенно с  $43,4 \pm 1,29$  до  $44,8 \pm 1,59$  ( $p > 0,05$ ).

Безусловно подобное сочетание падения ударного объема сердца с гиперконстрикторными реакциями мозговых сосудов во время функциональных нагрузочных проб у больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией еще в большей степени ухудшает кровоснабжение мозга в бассейне стенозированного сосуда. Поэтому данный контингент больных также показан для хирургического лечения.

Не показанными для проведения реконструктивных операций являются больные с асимптомными стенозами брахиоцефальных артерий или больные начальной дисциркуляторной энцефалопатией, когда неврологическая симптоматика не соответствует бассейну стенозированного сосуда при отсутствии гиперконстрикторных реакций и расстройств центральной гемодинамики.

В клинике сосудистой хирургии Иркутского института усовершенствования врачей было оперировано 79 больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией

с атеросклеротическими стенозирующими поражениями экстракраниальных артерий в возрасте от 36 до 59 лет.

Для оценки эффективности хирургического лечения нами проводилось в динамике (до и после операции) тщательное клиническое неврологическое и нейропсихологическое исследование, исследование показателей центральной, церебральной и периферической гемодинамики. Исследование параметров кровообращения проводилось в покое и во время функциональных проб: антиортостатической, с гипервентиляцией, психоэмоциональной, с дозированной физической нагрузкой. Повторное исследование осуществлялось некий послеоперационный период наблюдается ухудшение мозгового кровообращения, а через 1-4 года. В связи с тем, что обследование проводилось в отдаленный период, а оперировались больные, проживающие большей частью в населенных Иркутской области и других областей и республик (Бурятской, Тувинской, Якутской и др.), повторное обследование удалось провести лишь 18 больным.

Во время повторного исследования все больные отмечали улучшение самочувствия: головные боли, головокружения, зрительные нарушения («мелькание мушек» и «пелена» перед глазами), нарушения сна — исчезали совсем или беспокоили больных значительно реже. По мнению больных, существенно улучшалась память и умственная работоспособность.

Вместе с тем при объективном обследовании больных положительной динамики в неврологическом статусе выявлено не было. После операции сохранялись признаки поражения VII и XII черепно-мозговых нервов по центральному типу, асимметрия глубоких рефлексов, кистевые и стопные патологические феномены признаки скрытого пареза, соответствующие бассейну оперированного сосуда.

При повторном нейропсихологическом исследовании улучшения памяти, активного внимания и умственной работоспособности не наблюдалось. Так, при изучении памяти до операции, на четвертом повторении 10 слов больные запоминали в среднем  $7,4 \pm 0,81$ , а после —  $8,0 \pm 0,65$  слов ( $p > 0,05$ ). При корректурной пробе до лечения показатель внимания составил  $35 \pm 14,2\%$ , а после —  $39 \pm 10,7\%$  ( $p > 0,05$ ). Среднее время поиска цифр в 5 таблицах Шульце, также достоверно не изменялось и составило до операции  $46,3 \pm 2,58$  секунд, а после —  $53 \pm 3,39$  секунд ( $p > 0,05$ ).

Сравнительный анализ центральной и церебральной гемодинамики до и после операции также не установил статистически достоверных изменений показателей, как в состоянии покоя, так и во время функциональных проб. В частности в исходном состоянии до операции частота сердечных сокращений была  $70 \pm 3,8$ , а после —  $68 \pm 1,7$  ( $p > 0,05$ ); среднее гемодинамическое давление соответственно  $114,2 \pm 4,40$  и  $115,5 \pm 3,76$  мм рт. ст. ( $P > 0,05$ ), ударный индекс —  $53,1 \pm 2,87$  и  $55,0 \pm 2,29$  мл/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ), сердечный индекс —  $3,642 \pm 0,2132$  и  $3,740 \pm 0,2141$  л/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ), общее периферическое сопротивление сосудов —  $1454 \pm 126,4$  и  $1391 \pm 94,6$  дин·с<sup>-1</sup>·см<sup>-5</sup> ( $p > 0,05$ ). Амплитуда артериальной компоненты (А) на стороне оперированного сосуда до операции была  $0,07 \pm 0,005$ , а после —  $0,07 \pm 0,007$  Ом ( $p > 0,05$ ), показатель В/А соответственно  $180 \pm 8,2\%$  ( $p > 0,05$ ) и  $162 \pm 7,9\%$  ( $p > 0,05$ ) — в каротидном бассейне; в вертебрально-базиллярном бассейне А составило до лечения  $0,05 \pm 0,006$  и после —  $0,06 \pm 0,006$  Ом ( $p > 0,05$ ), показатель В/А соответственно  $157 \pm 12,6$  и  $135 \pm 6,8\%$  ( $p > 0,05$ ).

Функциональные нагрузочные пробы позволяют оценить компенсаторные и адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы. Во время антиортостатической пробы в каротидном бассейне на стороне операции величина показателя А имела следующие значения: до хирургического лечения —  $0,06 \pm 0,005$  Ом и после —  $0,07 \pm 0,006$  Ом ( $p > 0,05$ ), а показателя В/А  $278 \pm 14,4\%$  и  $241 \pm 20,5\%$  ( $p > 0,05$ ).

При гипервентиляции показатель А в бассейне опе-

рированной каротиды составлял до операции  $0,05 \pm 0,005$  Ом, а после —  $0,04 \pm 0,004$  Ом ( $p > 0,05$ ), показатель В/А —  $167 \pm 9,3\%$  и  $183 \pm 11,1\%$  ( $p > 0,05$ ).

На фоне психоэмоциональной нагрузки в каротидном бассейне на оперированной стороне величина показателя А составила до лечения —  $0,05 \pm 0,007$  Ом, после —  $0,04 \pm 0,005$  Ом ( $p > 0,05$ ), показателя В/А соответственно  $178 \pm 10,6\%$  и  $185 \pm 12,7\%$  ( $p > 0,05$ ).

При дозированной физической нагрузке на велоэргометре после операции не наблюдалось повышения толерантности к ней: общий объем выполненной работы был до лечения  $3300 \pm 420,0$  кгм/мин, а после  $2700 \pm 270,0$  кгм/мин ( $p > 0,05$ ); коэффициент расходования резервов миокарда составил соответственно  $10,4 \pm 1,74$  и  $11,2 \pm 1,63$  ( $p > 0,05$ ), величина ударного индекса сердца —  $37,6 \pm 2,20$  мл/м<sup>2</sup> и  $34,5 \pm 1,89$  мл/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ), величина показателя А на стороне оперированной каротиды составила при первом исследовании  $0,08 \pm 0,004$  Ом, при повторном —  $0,09 \pm 0,005$  Ом ( $p > 0,05$ ), показателя В/а соответственно  $112 \pm 5,3\%$  и  $105 \pm 6,7\%$  ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, после реконструктивных операций улучшения среднестатистических параметров мозгового и общего кровообращения в покое и при функциональных пробах не установлено.

Заметное увеличение кровенаполнения мозга после реконструктивной операции наблюдалось лишь у четырех больных, т.е. у 1/5.

*В качестве примера приводим историю болезни больного Б., 39 лет. Находился на лечении в отделении ангиохирургии в марте 1987 года. Работал техником в Иркутском объединенном авиаотряде. При транслюмбальной аортографии и артериографии ветвей дуги аорты установлено следующее: Атеросклероз, стеноз плечеголового ствола, левой внутренней сонной артерии, левой подключичной артерии, терминального отдела аорты и общих подвздошных артерий. При неврологическом исследовании установлен диагноз: Начальная дисциркуляторная энцефалопатия с преимущественной недостаточностью кровообращения в правом каротидном бассейне. атеросклеротические стенозирующие поражения брахиоцефального ствола, левой внутренней сонной артерии, левой подключичной артерии. Топический диагноз определен на основании наличия левосторонней пирамидной симптоматики в виде сглаженности левой носогубной складки, девиации языка влево, асимметрии глубоких рефлексов по гемиптипу — выше слева, наличия кистевого патологического рефлекса Россолимо и симптома Амиджина-Русецкого слева. Больному проведена операция — протезирование брахиоцефального ствола.*

Динамика реоэнцефалограммы в результате оперативного лечения показана на рис. 1. Как видно из рисунка, при повторном исследовании РЭГ во фронтально-мастоидальном отведении справа наблюдалось увеличение амплитуды артериальной компоненты, а также смещение дикротического зубца и инцизуры книзу. Это свидетельствовало об увеличении кровенаполнения мозга и снижении периферического сопротивления кровотоку. Причем позитивные изменения реоэнцефалограммы установлены в состоянии покоя и во время проб: антиортостатической, гипервентиляционной, с дозированной физической нагрузкой.

Реконструктивные операции на экстракраниальных артериях оказывают мощное психотерапевтическое воздействие на больных, формируют иллюзию излечения, что находит свое выражение в улучшении субъективной симптоматики. Однако, по данным объективного неврологического исследования и параклинических методов, характеризующих церебральную и центральную гемодинамику, существенного улучшения кровообращения мозга у большинства больных не происходит. Вместе с тем наличие отчетливой положительной динамики гемодинамических показателей у 22% больных побуждает к дальнейшему проведению подобных операций и уточнению показаний к ним.

Таким образом, хирургическое лечение больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией со стенозирующими поражениями экстракраниальных артерий приводит к улучшению церебральной гемодинамики у 22% оперированных. Реконструктивные операции не приводили к статистически значимому позитивному изменению неврологической симптоматики и нейропсихологических показателей (памяти, внимания и умственной работоспособности).

При определении показаний для реконструктивных операций на брахиоцефальных артериях при их стенозирующих поражениях необходимо учитывать состояние реактивности сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярной реактивности.

Хирургические вмешательства на магистральных сосудах головы и ши показаны не только при явных

признаках их стеноза или окклюзии, но и при обнаружении гиперконстрикторных реакций, вызывающих дефицит мозгового кровотока даже в одном из сосудистых бассейнов — каротидном или вертебрально-базиллярном. Эти показания становятся абсолютными, когда на фоне гиперконстрикторных реакций у больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией возникают транзиторные ишемические атаки.

Операции показаны в тех случаях, где ограничения мозгового кровотока провоцируются расстройствами центральной гемодинамики при наличии стенозирующего процесса в экстракраниальных мозговых артериях.

Больным с асимптомными стенозами брахиоцефальных артерий без гиперконстрикторных реакций и расстройств центральной гемодинамики хирургическое лечение проводить не следует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бахарев А.В. Диагностика стенозирующих поражений магистральных артерий головы минимально инвазивными методами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2011. — 41 с.
2. Вагнер Е.А., Суханов С.Г., Шестаков В.В., Василец В.А. Диагностика и хирургическое лечение окклюзионных заболеваний брахиоцефальных артерий // Диспансеризация и хирургическое лечение больных облитерирующими заболеваниями брахиоцефальных артерий: сб. тез. Всесоюзной науч. конф. — М.: Ярославль, 1986. — С. 72-73.
3. Зорин Н.А., Григорук С.П., Сон А.С. Хирургическая тактика при лечении больных с сочетанным окклюдиров-

шим поражением магистральных артерий головного мозга // Актуальные проблемы ангиологии: сб. тез. Всесоюзной ангиологической конф. — М.: Ростов-на-Дону, 1989. — С. 135-136.

4. Иванов Ю.С. Эффективность эндартерэктомии, симпатэктомии и консервативной терапии цереброваскулярных нарушений при атеросклеротическом поражении внутренней сонной артерии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1983. — 21 с.

5. Игнатенко А.В. Результаты и качество жизни у больных после реконструктивных операций на магистральных артериях головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 22 с.

## REFERENCES

1. Bakharev A.V. Diagnostics of stenosing lesions of the magistral arteries of the head by minimum invasive methods: Abstract of thesis...doctor of medical science. — St. Petersburg, 2009. — 41 p. (in Russian)
2. Vagner E.A., Sukhanov S.G., Shestakov V.V., et al. Diagnostics and surgical treatment patients with obliterating diseases of brachiocephalic arteries. // Medical examination and surgical treatment of patients with obliterating diseases of brachiocephalic arteries: Collection of abstracts of All-Union scientific conference. — Moscow: Yaroslavl, 1986. — P.72-73. (in Russian)
3. Zorin N. A. Grigoruk S. P., Son A. S. Surgical tactics at treatment of patients with the combined occlusion lesion of the main arteries

of a brain. // Actual problems of angiologia: Collection of theses of All-Union scientific conference. — Moscow: Rostov-on-Don, 1989. — P. 135-136. (in Russian)

4. Ivanov Yu.S. Effektivnost of endarterectomy, a sympathectomy and conservative therapy of cerebrovascular disturbances at an atherosclerotic lesion of an internal carotid: Abstract of thesis... candidate of medical science. — Leningrad, 1983. — 21 p. (in Russian)

5. Ignatenko A.V. Results and quality of life at patients after reconstructive operations on the main arteries of a brain: Abstract of thesis... candidate of medical science. — Moscow, 2006. — 22 p. (in Russian)

**Информация об авторе:** Молоков Дмитрий Дмитриевич — зав. кафедрой, д.м.н., профессор, 664079, г. Иркутск, м-р Юбилейный, 100, тел. (395-2) 231312, e-mail: molokovdd@mail.ru

Information About the Authors: Molokov Dmitry Dmitriyevich — Head of Department, MD, PhD, Professor, 664079, Irkutsk, Jubilejnyy mkr, 100, (3952) 23-13-12, E-mail: molokovdd@mail.ru

© СВЕРДЛОВА Е.С., КУЛИНИЧ С.И. — 2014  
УДК: 618.146-07-055.26

## ПРОГРЕССИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ ПОСЛЕ ДЕСТРУКТИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Елена Семеновна Свердлова, Светлана Ивановна Кулинич

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра акушерства и гинекологии, зав. — д.м.н., проф. С.И. Кулинич)

**Резюме.** Диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) у женщин с аблацией экзоцервикса в анамнезе затруднена из-за перемещения стыка сквамозного и призматического эпителиев в цервикальный канал. Диагностическая значимость в этих случаях принадлежит данным цитологического исследования клеток, полученных с помощью цито-щетки из цервикального канала. Диагноз уточнен с помощью кони-биопсии. У 20 (17%) из 120 проследенных женщин выявлены ЦИН и РШМ (рак шейки матки). Пациенты с аблацией экзоцервикса в анамнезе имеют риск развития интрацервикальных неоплазий при персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ (вирус папилломы человека) поэтому им необходимы цитологический контроль эндоцервикса, вирусная нагрузка и генотип папилломовируса ежегодно как вторичная профилактика РШМ.

**Ключевые слова:** интрацервикальная неоплазия, персистенция вируса папилломы человека, абляция экзоцервикса.

## PROGRESSION OF CERVICAL NEOPLASIA AFTER NEGATIVE CERVICAL TREATMENTS

E. Sverdlova, S. Kulinich

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** The diagnosis of intracervical neoplasia in women with a history of ectocervix ablation because of the movement of joint of squamous and prismatic epithelium to cervical canal is poor. Diagnostic cytology has informative material, taken from the cervical canal using a cyto-brush. Cone biopsy of cervix subsequently identified by CIN. Cervical cancer was diagnosed in 20 (17%) of the 120 previously treated women. Patients with a history of ectocervix ablation have risk of intracervical neoplasia in the persistence of oncogenic types of HPV, so they need Pap smears, monitoring the viral load and genotype of papillomovirus annually as secondary prevention of CERVICAL CANCER.

**Key words:** intracervical neoplasia, the persistence of the human papilloma virus, ectocervix ablation.

Лечение заболеваний шейки матки — одна из насущных проблем современной гинекологии. Цель всех известных методов лечения — это профилактика рака шейки матки (РШМ). При этом не вызывает сомнения этиологическая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в генезе РШМ и основные дискуссии разворачиваются вокруг лечебных мероприятий, которые могут уничтожить ВПЧ: предлагаются различные варианты абляции эпителия под «прикрытием» иммуномодулирующих и противовирусных препаратов или без последних [1, 3, 4]. Но наблюдая пациенток в последующем, установлено, что у части из них патологический процесс прогрессирует с формированием интрацервикальной неоплазии (ЦИН) тяжелой степени вплоть до пре- и инвазивного рака [2, 4]. К сожалению, диагностика этих состояний бывает запоздалой, поскольку не имеет определенной клинической картины, ведь в сознании врача прочно оседает мысль о несомненной эффективности ранее проведенного лечения и невероятности возникновения новых онкологических проблем в леченом органе. Почему прогрессирует ЦИН — вопрос глобальный и легко не решаемый, но грамотный контроль за «оздоровленными» шейками матки несомненно позволит снизить развитие ЦИН, переходящих в РШМ. Имея большой клинический опыт и возможность визуального, цитологического и морфологического контроля за пролеченными пациентками, число которых превышает 4000 (по электронной базе), мы попытались выявить predisposing факторы к прогрессии ЦИН и эффективные способы ее коррекции.

**Цель исследования** — выявление факторов риска ЦИН и ее прогрессии у женщин, имеющих в анамнезе доброкачественные заболевания шейки матки (цервициты), ассоциированные с и инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) после абляций эктоцервикса.

#### Материалы и методы

Нами проанализировано 120 амбулаторных карт пациенток с заболеваниями шейки матки (ЗШМ), у которых основным методом лечения была электро-, радио-, крио или лазерная деструкция от 2 до 45 лет назад. Женщины обращались на кафедру акушерства и гинекологии самостоятельно, либо по направлению врача женской консультации или из гинекологического отделения Городского перинатального центра, на базе которого располагается кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО. Причиной самостоятельного обращения чаще всего были патологические выделения из половых путей, причину которых не удавалось выявить при обследовании у других специалистов. Из амбулаторной сети больные направлялись по результатам цитологических исследований: обнаружение признаков легкой (LSIL) или тяжелой дисплазии (HSIL) при внешне неизменной шейке матки. Стационарные пациентки осматривались на кафедре в обязательном порядке по разработанному алгоритму диагностики ЗШМ. Возраст женщин варьировал от 18 до 74 лет. На момент деструктивного лечения шейки матки 24 (20%) пациентки не имели родов в анамнезе, а 96 (80%) рожали от 1 до 3 раз. Сроки наблюдения и попытки консервативного лечения

(мазевые тампоны, спринцевания, антибактериальная и противовоспалительная терапия) проводились всем больным до абляции в течение от 1 до 10 лет. Основным направительным диагнозом перед деструкцией эктоцервикса (со слов пациенток или по данным амбулаторных карт) была «эрозия шейки матки» или «осложненная эрозия шейки матки». Под осложнениями чаще всего проходили сочетания различных генитальных инфекций, в том числе и ВПЧ. Манипуляции, как правило, выполнялись амбулаторно, после цитологического, кольпоскопического и у 84 (70%) больных морфологического исследований с обязательным клинико-лабораторным минимумом диагностики (кровь на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, флюорография, общий анализ крови и мочи, по показаниям — сахар, биохимия, ЭКГ и консультации смежных специалистов). Выбор способа деструкции определялся наличием соответствующего прибора в данном лечебном учреждении. В 1990 гг. основным методом деструкции была электрокоагуляция шейки матки, с середины 1990-х до 2000 — крио-обработка эктоцервикса, а в 21 веке — лидирующие позиции заняли лазер и радиоволна.

#### Результаты и обсуждение

В результате принятого на кафедре алгоритма диагностики ЗШМ, так называемого «пятипалого стандарта», включающего в себя осмотр в зеркалах, мазки на атипические клетки с экзо- и эндоцервикса, простую и расширенную кольпоскопию, выполняемую на цифровом видеокольпоскопе «Сенситек» (с подключенным ПК со стандартной КПС-программой, разработанной и сертифицированной кампанией Апексмед), обследованием на ВПЧ (генотип и количество) и морфологическим исследованием тканей шейки матки, у 16 (13%) из 120 обследованных были выявлены ЦИН тяжелой степени и у 4 (3%) — инвазивный РШМ. Практически у каждой шестой пациентки, которой когда-то была проведена деструкция эктоцервикса, с течением времени произошла трансформация цервикального эпителия с нарушением его вертикального строения (стратификации слоев и их анизоморфности) и изменения в клетках с увеличением и деформацией ядра и уменьшением цитоплазмы, прогрессированием митозов и появлением атипичных клеток, способных как производить себе подобных в толще поверхностного эпителия, так и инвазировать базальную мембрану. Сложность диагностики неоплазий у этих пациенток была связана с перемещением зоны трансформации (ЗТ) в цервикальном канале. При визуальном осмотре (в зеркалах) шейка матки имела обычный вид и форму: розового цвета с округлым наружным зевом (типичным после коагуляции), при расширенной кольпоскопии — реакция на 5% раствор уксусной кислоты была отрицательной, а Шиллер-тест с раствором Люголя — положительным, что давало основание говорить пациентке о якобы «здоровой» шейке матки. При цитологическом исследовании материала, полученного с помощью цитощетки из цервикального канала, были обнаружены клетки эпителия с высокой вероятностью злокачественности — HSIL- у 14 (12%) и признаки РШМ — у 4 (3%) обследованных. У пациенток



постменопаузального возраста шейка матки визуально была маленькой, наружный зев точечным, проба с раствором уксуса давала активную сосудистую реакцию в виде множества субэпителиальных кровоизлияний, часто сливающихся между собой, располагающихся на истонченном многослойном плоском эпителии, Шиллер-тест на фоне возрастной атрофии не проводился. В мазках из цервикального канала у 2 (1,6%) больных диагностирована HSIL и у 2 (1,6%) — РШМ. Окончательный диагноз был установлен после конусовидной биопсии шейки матки, выполненной на глубину цервикального канала с помощью радиоволнового паруса (аппарат Фотек Е 80 и ЕА 180 с аргоновой насадкой для коагуляции кровотокающих сосудов). Морфологическое исследование подтвердило цитологическое заключение у 19 (87%) больных, у 2 (9%) — диагноз РШМ «уменьшился» до ЦИН 2, а у 1 (4,5%), наоборот, усугубился до микроинвазивного РШМ.

Установлено, что у пациенток после абляционных манипуляций на экзоцервиксе в анамнезе, факторами риска формирования ЦИН и РШМ оказались: персистенция онкогенных типов ВПЧ и недостаточность абляции как единственного метода лечения цервицитов, ассоциированных с ИППП. Важно знать, что после деструкции эпителия экзоцервикса стык МПЭ и ЦЭ всегда «уходит» в цервикальный канал. В этих случаях при визуальном осмотре шейка без видимых изменений, либо с признаками возрастной атрофии. Кольпоскопия теряет свою диагностическую значимость. При обследовании на ВПЧ более чем в 50% случаев — вирус не обнаруживается. Единственным направляющим диагностическим тестом является цитологическое исследование мазков, взятых с помощью щетки-ёрщика из цервикального канала. Эти цитологические заключения являются показанием для конусовидной глубокой конизации шейки матки, выполняемой с диагностически — лечебной целью. В настоящее время уменьшить число случаев прогрессии ЦИН возможно только соблюдая определенные правила при лечении ЗШМ, главным из которых является учет ЗТ при выполнении лечебных воздействий. Если ЗТ 1 типа, т.е. стык многослойного плоского (МПЭ) и цилиндрического эпителия (ЦЭ) располагается на видимой части экзоцервикса и по данным предварительной биопсии имеется заключение: хронический цервицит, койлоцитоз, ЦИН 1, то возможно удаление измененного эпителия с помощью абляции

(деструкции). Лазер или аргон — не принципиально. Главное — под контролем кольпоскопа или после уксусно-йодных тестов. Если ЗТ 2 типа и не видна внутренняя граница метапластического эпителия, то ЗТ удаляется радиоволновой петлей на глубину 1/3 цервикального канала, а измененный эпителий второй и части третьей зоны экзоцервикса может подвергаться деструкции. ЗТ третьего типа требует только иссечения на глубину цервикального канала методом конусовидной эксцизии с использованием токов высокой частоты (радиоволны) или СО<sub>2</sub> лазера. Важнейшим, а точнее первейшим фактором является соблюдение диагностического алгоритма и использование современной кольпоскопической классификации (Рио-де-Жанейро, 2011), цитологической классификации Бетесда, Международной классификации болезней X пересмотра и морфологической классификации (ВОЗ, 2003). Для повышения эффективности первичных процедур необходим контроль количества ВПЧ до и через 3 мес. после лечения. Если ВПЧ сохраняется и более того не уменьшается в количестве или уменьшается незначительно, необходимо проводить противовирусную терапию после предварительного определения интерферонового статуса и чувствительности к иммуномодуляторам и интерферонам. Используются стандартизованные схемы лечения. Мониторинг за леченой шейкой осуществляется не с помощью кольпоскопии (как видно из предыдущего материала не информативной после абляции), а только цитологически, при бимануальном ректо-вагинальном осмотре, ВПЧ-генотипировании и определении вирусной нагрузки. Основными показаниями для кони-биопсии являются заключения цитолога и (или) пальпаторные изменения структуры шейки матки в сочетании с растущей вирусной нагрузкой высокоонкогенных типов ВПЧ (16,18, 33,45).

Таким образом, пациенты с абляцией экзоцервикса в анамнезе имеют риск развития интрацервикальных неоплазий при персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ, поэтому им необходимы цитологический контроль эндоцервикса, вирусная нагрузка и генотип папилломавируса ежегодно как вторичная профилактика РШМ. При цитологически предполагаемой ЦИН — диагноз уточняется с помощью кони-биопсии, выполняемой на глубину цервикального канала, и дальнейшая лечебная тактика определяется после заключения морфолога.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалова Л.А., Роговская С.И. Современные методы диагностики цервикальной неоплазии: клинико-экономическая эффективность // Проблемы репродукции. — 2012. — №2. — С. 27-32.
2. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. и др. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство для врачей / Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. — 2-е изд. доп. — М.: Практическая медицина, 2014. — 116 с.

3. Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Гончаревская З.Л. Профилактика рака шейки матки: новые технологии // Доктор.РУ. Гинекология. Эндокринология. — 2011. — № 9 (68). Прил. 2. — С. 16-19.
4. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология/Патология/Кольпоскопия/Эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. — М.: Медиабюро Статус презенс, 2014. — 832 с.

## REFERENCES

1. Badalova L.A., Rogovskaya S.I. Modern methods of diagnostics of a tservikalny neoplasia: kliniko-economic efficiency // Problemy Reprodukcii. — 2012. — №2. — P. 27-32. (in Russian)
2. Danilova N.V., Andreyev Yu.Yu., Zavalishin L.E., et al. Tumors of a neck of a uterus. Morphological diagnostics and genetics. The management for doctors / Ed. Yu.Yu. Andreyeva, G.A. Frank. — 2nd prod. additional — Moscow: Prakticheskaya medicina, 2014. — 116 p. (in Russian)

3. Rogovskaya S.I., Podzolkova N.M., Goncharevskaya Z.L. Prevention of a cancer of a neck of a uterus: new technology // Doktor.RU. Gynecology. Endocrinology. — 2011. — N9 (68). Suppl. 2. — P. 16-19. (in Russian)
4. Uterus neck, vagina, vulva. Physiology/pathology / Kolposkopiya / Aesthetic correction: Handbook for practicing doctors. under the editorship of S.I. Rogovskaya, E.V. Lipovy. — Moscow: Status Preasens, 2014. — 832 p. (in Russian)

**Информация об авторах:** Кулинич Светлана Ивановна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: eremeeva71@mail.ru; Сverdlova Елена Семеновна — к.м.н., доцент, тел. (3952) 602603, e-mail: elena\_sverdlova@mail.ru

**Information About the Authors:** Kulinich S. — manager of Department, professor, PhD, MD, DSc, e-mail: eremeeva71@mail.ru; Sverdlova E. — the associate professor, PhD, MD, tel. (3952) 602603, e-mail: elena\_sverdlova@mail.ru

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ НООТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И КОМОРБИДНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ***Светлана Борисовна Саютина, Нина Юрьевна Рожкова*

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В. В. Шпрах, кафедра информатики и компьютерных технологий, зав. — к.г.-м.н., доц. И.М. Михалевич)

**Резюме.** Проведено изучение влияния на двигательные и немоторные симптомы цитиколина и гопантеновой кислоты у 112 больных при болезни Паркинсона с коморбидной хронической ишемией головного мозга. Назначение цитиколина пациентам, получавшим базовую терапию противопаркинсоническими препаратами, приводило к статистически значимому уменьшению ригидности, брадикинезии, улучшению речи и ходьбы, уменьшению когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений. Лечение гопантеновой кислотой способствовало уменьшению астенических расстройств, дневной гиперсомнии, лобной дисфункции и уровня тревоги.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, хроническая церебральная ишемия, лечение, ноотропы, цитиколин, гопантеновая кислота.

**DIFFERENTIATED Nootropic Therapy for Parkinson's Disease and Comorbid Chronic Cerebral Ischemia***S.B. Sayutina, N. Y. Rozhkova*

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** The study of effect of citicoline and hopantenic acid on motor and non-motor symptoms in 112 patients with Parkinson's disease with comorbid chronic cerebral ischemia has been conducted. The use of citicoline for patients receiving standard therapy with antiparkinson drugs resulted in a significant decrease in rigidity, bradykinesia, improve speech and walking, reduce cognitive, anxiety and depressive disorders. The treatment with hopantenic acid helped to reduce asthenic disorders, daytime hypersomnia, frontal dysfunction and anxiety levels.

**Key words:** Parkinson's disease, chronic cerebral ischemia, treatment, nootropils, hopantenic acid, citicoline.

Целесообразность применения ноотропных препаратов при болезни Паркинсона (БП) на сегодняшний день является весьма дискуссионным вопросом. Противники этого направления терапии высказывают точку зрения о том, что на момент моторного дебюта болезни БП большинство нейронов черной субстанции уже необратимо погибло и, соответственно, проводить нейропротекцию уже не имеет смысла [6]. Действительно, на сегодняшний день отсутствуют убедительные с позиций доказательной медицины исследования, подтверждающие полезность терапии ноотропами. Низкий уровень доказанной эффективности ноотропных средств является проблемой их применения не только при БП, но и при многих других неврологических заболеваниях.

Сторонники ноотропной терапии указывают на способность этих препаратов оптимизировать дофаминергический обмен, потенцировать нейропластичность, снижать агрессию оксидантного стресса, уменьшать выраженность клинических нарушений [1,2,3,4]. Потенциально ноотропы способны улучшать интеллектуально-мнестические функции и защищать головной мозг при повреждении. Их достоинством является их низкая токсичность и хорошая переносимость. При БП ноотропы представляют интерес в отношении трех основных терапевтических направлений: нейропротекция, оптимизация дофаминергического обмена и симптоматическое действие.

Достижение нейропротективного действия потенциально возможно при воздействии на основные механизмы гибели нейрона при БП: уменьшение активности свободнорадикального стресса, компенсация митохондриального энергетического дефекта, блокада нейрональной эксайтотоксичности, кальциевых каналов и NMDA-рецепторов [5]. Изучение нейропротективных возможностей альфа-токоферола в исследовании DATATOR не подтвердило его способности оказывать влияние на течение БП [11]. Обнадеживающие результаты были получены в эксперименте при изучении влияния глутатиона на свободнорадикальные механизмы повреждения клеток. Однако в клиническом исследовании эти данные не нашли подтверждения [5].

Предположительно нейропротективные свойства способны демонстрировать и противопаркинсонические препараты (ингибиторы MAO, агонисты дофаминовых рецепторов), но требуются дополнительные исследования для подтверждения этого факта.

К числу ноотропов потенциально способных оптимизировать дофаминергический обмен и оказывать симптоматическое действие при БП можно отнести цитиколин и гопантеновую кислоту.

Цитиколин — эндогенный мононуклеотид цитидин 5'-дифосфохолин участвующий в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран. Нарушения метаболизма фосфолипидов и повреждение клеточных мембран лежат в основе развития эксайтотоксического каскада и запуска механизмов апоптоза при нейродегенерации, ишемии и травме головного мозга. С точки зрения патогенетических механизмов развития БП особый интерес представляют экспериментальные данные, свидетельствующие о способности цитиколина оказывать нейропротективное действие на черную субстанцию. Позитивное влияние препарата на нейротрансмиттерные системы характеризуется увеличением концентрации дофамина в полосатом теле, что обусловлено увеличением активности тирозингидроксилазы и подавлением обратного захвата дофамина в синапсе. Снижение обратного захвата дофамина синапсом объясняют структурным изменением нейрональных мембран на уровне фосфолипидов [4]. Улучшение дофаминергического обмена на фоне лечения цитиколином при БП были подтверждены и в клинических исследованиях, что проявлялось двигательным улучшением пациентов и возможностях снижения суточной дозы леводопы [4,8,9,12]. Однако эти исследования проводились в 80-90-х годах прошлого столетия, т.е. до введения современных диагностических критериев БП и традиционно используемых в настоящее время клинических исследовательских шкал. Кроме этого, в представленных исследованиях не отражены результаты влияния цитиколина на когнитивные и аффективные сферы пациентов с БП, что имеет немаловажное значение с учетом способности препарата улучшать интеллектуально-мнестические функции.

Гопантенная кислота является естественным медиатором ГАМК в нервной ткани. Ее способность нормализовать функционирование головного мозга на уровне отдельных нейронов, синаптических соединений, кортико-субкортикального контроля, определяет возможность применения препаратов гопантенной кислоты при экстрапирамидной патологии. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствуют современные исследования с комплексной оценкой эффективности гопантенной кислоты при БП.

Целесообразность использования ноотропных препаратов при БП обусловлена и высокой частотой коморбидной хронической ишемии мозга (ХИМ). Нежелательность полипрагмазии в геронтологической практике диктует необходимость поиска препаратов, способных оказывать позитивное влияние как на дофаминергический обмен, так и на цереброваскулярную недостаточность.

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение клинической эффективности и переносимости цитиколина и гопантенной кислоты у пациентов с БП и коморбидной ХИМ, разработка принципов их дифференцированного назначения.

### Материалы и методы

Проведено исследование 112 пациентов, страдающих БП и ХИМ. В исследование включали пациентов обоего пола в возрасте от 40 до 80 лет с 2-3 стадиями БП по Хен-Яру включительно. Пациенты были разделены на 4 группы: две группы получали ноотропную терапию (цитиколин или гопантенную кислоту), две группы были контрольными. Формирование двух контрольных групп было связано с потребностью наличия однородных сопоставимых показателей по многим параметрам (возрасту, гендерному составу, выраженности двигательных, когнитивных, аффективных нарушений, форме и стадии БП) в сравниваемых группах (активная терапия и контроль). Проверка гипотезы об извлечении обеих выборок из одной и той же генеральной совокупности по всем показателям дает положительный результат, что свидетельствует о высоком уровне однородности групп сравнения.

В группу пациентов, принимавших цитиколин (2 мл питьевого раствора перорально 3 раза в сутки, суточная доза 600 мг, длительность приема — 30 дней), вошли 32 человека. Контрольную группу составили 30 больных, получавших только базисную противопаркинсоническую терапию. Средний возраст пациентов был 63,45±9,6 года, мужчин — 63%, стадия по шкале Хен-Яра — 2,66±0,45, длительность БП — 5,56 ± 1,81.

30 пациентов, принимали D, L-гопантенную кислоту (пантогам актив) в дозе 600 мг 2 раза в сутки (утром и днем, через 15-20 мин. после еды) в течение 60 дней. В контрольную группу вошли 20 пациентов. Средний возраст составил 64,25 ± 11,09, стадия по шкале Хен-Яра — 2,3±0,32, длительность БП — 4,35 ± 1,92. Мужчин было 46%.

Все пациенты получали заместительную терапию (препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов) и имели стабильный ответ на дофаминергическую терапию в течение двух предыдущих месяцев. В исследование не включали пациентов с декомпенсированными соматическими заболеваниями, психотическими симптомами (психоз, галлюцинации,

бред) и лиц, принимавших менее чем за 8 недель до исследования другие ноотропные средства.

Диагноз устанавливали согласно общепринятой Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Верификацию диагноза БП осуществляли в соответствии с международными клинико-диагностическими критериями Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании. Степень тяжести БП определяли с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, C. Fahn, S. Elton и соавт., 1987) (UPDRS)). Стадию заболевания оценивали по шкале Хен и Яра. Анализ КН проводился с использованием критериев Н.Н. Яхно [7], МКБ-10 и модифицированных критериев R. Petersen. Нейропсихологическое исследование включало применение шкалы краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)), батареи тестов исследования лобных функций (Frontal Assessment Battery (FAB)), теста рисования часов (Clock Drawing Test (CDT)), оценки вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных). Аффективные нарушения изучали с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)).

Выраженность астенических нарушений оценивали с помощью шкалы субъективной оценки астении MFI-20 и визуальной аналоговой шкалы астении (ВАШ-А). Для оценки дневной гиперсомнии и качества ночного сна использовали анкеты нарушений ночного сна и дневной сонливости Epworth.

Комплексная оценка состояния обследуемых пациентов проводилась в течение трех дней до начала лечения (визит 1) и после завершения терапии (визит 2).

Обследование пациентов осуществлялось после подписания ими добровольного информированного согласия, согласно Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Этическим комитетом ИГМАПО данное исследование было рассмотрено и одобрено (протокол заседания №3 от 20.01.2011 г. и №5 от 21.06.2012 г.).

Таблица 1

Динамика показателей UPDRS у пациентов с БП (n=32) на фоне лечения цитиколином и гопантенной кислотой (в баллах)

Разделы шкалы UPDRS	Цитиколин		Гопантенная кислота	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
	M ± SD		M ± SD	
Общий балл UPDRS	43,70±14,6	38,20±12,3**	49,33±14,6	48,12±11,4
Повседневная активность (часть II)	13,75±5,2	11,75±4,3**	15,63±5,8	14,08±4,2*
Двигательные нарушения (часть III)	21,70±6,1	18,15±4,9**	23,61±4,7	22,87±5,3
Речь (раздел 18)	1,28±0,7	0,96±0,6*	1,26±0,70	1,25±0,8
Мимика (раздел 19)	1,60±0,6	1,40±0,5*	1,70±0,50	1,65±0,4
Тремор покоя (раздел 20)	1,25±0,87	1,18±0,86	1,15±0,72	1,17±0,54
Тремор действия или постуральный тремор (раздел 21)	0,50±0,8	0,50±0,8	0,45±0,6	0,51±0,7
Ригидность (раздел 22)	2,03±0,5	1,43±0,5**	2,15±0,6	2,14±0,7
Проба с постукиванием пальцами (раздел 23)	1,75±0,7	1,43±0,5*	1,83±0,6	1,87±0,5
Движения кистей рук (раздел 24)	1,50±0,67	1,31±0,59	1,72±0,52	1,67±0,46
Быстрые разнонаправленные движения руками (раздел 25)	1,62±0,6	1,34±0,5*	1,73±0,4	1,68±0,5
Движения в столе (раздел 26)	1,75±0,8	1,37±0,75*	1,84±0,68	1,80±0,65
Вставание со стула (раздел 27)	1,37±0,75	1,28±0,8	1,41±0,66	1,38±0,71
Осанка (раздел 28)	1,81±0,8	1,65±0,8*	1,94±0,7	1,90±0,6
Походка (раздел 29)	1,59±0,55	1,28±0,52*	1,66±0,45	1,58±0,51
Постуральная устойчивость (раздел 30)	0,96±0,64	0,96±0,64	0,98±0,56	0,97±0,61
Брадикинезия (раздел 31)	2,65±0,78	1,96±0,7**	2,71±0,63	2,64±0,75

Примечание. Достоверные различия показателей: \* — p<0,05, \*\* — p<0,001.

Для статистического анализа использовались пакеты Statistica 6.1 и Microsoft Excel 2007. Фактические данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для независимых групп оценка статистической значимости различий средних величин проводилась с помощью параметрического t-теста Стьюдента (при нормальном распределении), непараметрических критериев Манна — Уитни и  $\chi$ -квадрат. Для зависимых выборок и критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

На фоне терапии цитиколином у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое изменение двигательных функций в форме уменьшения ригидности, брадикинезии, речевых расстройств, улучшения ходьбы, выполнения моторных проб, как в верхних, так и нижних конечностях (табл. 1).

Наибольшее влияние препарат оказывал на выраженность гипокинезии, ригидности и речевые расстройства (улучшение по соответствующим разделам шкалы UPDRS на 26%, 29,6% и 25% соответственно).

Суммарный балл UPDRS в контрольной группе статистически значимо не изменился (исходно  $41,7 \pm 15,5$ , через 30 дней —  $41,48 \pm 15,0$ ,  $p > 0,05$ ). На прежнем уровне сохранились выраженность двигательных нарушений (суммарный балл части III «двигательные нарушения» исходно —  $21,24 \pm 6,58$ , через 30 дней —  $21,06 \pm 6,04$ ,  $p > 0,05$ ) и уровень повседневной активности (суммарный балл части II «повседневная активность» исходно —  $12,72 \pm 6,08$ , через 30 дней —  $12,58 \pm 6,13$ ,  $p > 0,05$ ).

Лечение гопантеиновой кислотой не приводило к статистически значимому изменению двигательных функций (табл. 1). Ни один из препаратов не оказывал существенного влияния на выраженность тремора, постуральных нарушений и способности вставать со стула ( $p > 0,05$ ).

Несмотря на отсутствие существенного уменьшения двигательных расстройств на фоне лечения гопантеиновой кислотой, препарат способствовал статистически значимому улучшению повседневной активности пациентов. Указанную диссоциацию можно объяснить выявленным противоастеническим эффектом гопантеиновой кислоты. Наблюдалось уменьшение выраженности астенического синдрома (суммарный балл по MFI-20 до лечения —  $73,3 \pm 8,95$ , после курса терапии —  $57,3 \pm 11,2$ ;  $p < 0,05$ ) в форме регресса физической, психической астении, повышения уровня мотивации. Отмечалось уменьшение дневной сонливости (снижение суммарного балла по анкете Epworth с  $14,2 \pm 3,2$  до  $11,3 \pm 2,7$ ;  $p < 0,05$ ). У 80% больных, получавших лечение гопантеиновой кислотой, нормализовался ночной сон с улучшением засыпания и уменьшением числа ночных пробуждений.

Лечение цитиколином не оказывало статистически значимого влияния на выраженность астении (суммарный балл по MFI-20 до лечения —  $54,1 \pm 7,48$ , после курса терапии —  $51,8 \pm 10,12$ ;  $p > 0,05$ ) и дневной гиперсомнии (суммарный балл по анкете Epworth до лечения —  $10,4 \pm 2,8$  до  $9,6 \pm 3,6$ ;  $p > 0,05$ ). Следует отметить, что пациенты, получавшие гопантеиновую кислоту, отличались большей выраженностью астенических расстройств до начала терапии, чем больные, принимавшие цитиколин (суммарный балл по MFI-20  $73,3 \pm 8,95$  и  $54,1 \pm 7,48$  соответственно).

Влияние терапии цитиколином на когнитивные функции характеризовалось уменьшением лобного дефицита (увеличение суммарного балла по FAB с  $15,37 \pm 2,52$

до  $16,4 \pm 1,89$ ;  $p < 0,001$ ), улучшением речевой активности, зрительно-пространственных функций, оперативной памяти и внимания ( $< 0,001$ ) (табл. 2). Как у пациентов, получавших терапию цитиколином, так и в контрольной группе наблюдалось уменьшение выраженности тревожно-депрессивных расстройств, однако редукция депрессивных симптомов была более выраженной у пациентов, принимавших цитиколин, чем у лиц группы контроля. Суммарный балл раздела «Депрессия» шкалы HADS уменьшился на 12,6% в группе лиц, получавших цитиколин, ( $p < 0,001$ ) и на 6,1% — в контрольной ( $p < 0,05$ ). Остальные показатели, характеризующие когнитивную и аффективную сферы, у лиц контрольной группы статистически значимо не изменились.

Влияние терапии гопантеиновой кислотой на когнитивные функции характеризовалось уменьшением лобной дисфункции по данным FAB, улучшением вербальной активности, оперативной памяти и внимания ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Не выявлено статистически значимых изменений по суммарному баллу MMSE и CDT. Отмечалось снижение уровня тревожных расстройств по шкале HADS ( $p < 0,05$ ).

У двух пациентов на фоне ноотропной терапии наблюдались побочные явления, возможно связанные с приемом препаратов. У одного пациента на второй день приема цитиколина развилось умеренно выраженное несистемное головокружение на фоне нормальных показателей гемодинамики. Указанный симптом самостоятельно купировался в течение трех дней без изменения дозы цитиколина и противопаркинсонических средств. У второго пациента с первых суток приема гопантеиновой кислоты отмечалось появление головной боли и избыточной дневной седации. Указанные симптомы купировались при уменьшении суточной дозы препарата до 300 мг/сут.

Улучшение двигательных функций на фоне приема цитиколина позволяет снизить суточную дозу леводопы до 50% от исходной [10]. В то же время повышение дофаминергической активности может сопровождаться усилением дискинезий, которые возвращаются к исходному уровню после снижения суточной дозы леводопы примерно на одну треть [9]. В нашем исследовании ни в одном случае не наблюдалось развития или усиления дискинезий и флуктуаций.

Проведенное исследование показало позитивное влияние цитиколина на ригидность, гипокинезию, ходьбу и речевые функции, что согласуется с данными Marti J.F. et al., несмотря на отличия применяемых схем терапии [12]. В указанном исследовании цитиколин применялся внутримышечно в дозе 1000 мг в сутки ежедневно в течение 15 дней, а затем по 500 мг в день в течение 15 суток. После проведенного 30-дневного курса лечения цитиколином наблюдалось уменьшение ригидности на 18,8%, улучшение ходьбы (скорость прохождения 10м) на 17,5% и снижение гипокинезии в руке на 19,7%. Сопоставимость результатов свидетельствует о примерно одинаковой клинической эффективности

Таблица 2  
Показатели нейропсихологического исследования пациентов с БП

Показатели	Цитиколин		Гопантеиновая кислота	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
	M $\pm$ SD		M $\pm$ SD	
CDT, баллы	7,87 $\pm$ 1,7	8,28 $\pm$ 1,4**	8,16 $\pm$ 1,5	8,16 $\pm$ 1,6
MMSE, баллы	26,20 $\pm$ 2,8	27,09 $\pm$ 2,6**	25,86 $\pm$ 3,2	26,0 $\pm$ 3,1
FAB, баллы	15,37 $\pm$ 2,5	16,40 $\pm$ 1,9**	13,1 $\pm$ 1,71	15,7 $\pm$ 2,1*
Категориальные вербальные ассоциации, количество слов	15,40 $\pm$ 4,0	19,59 $\pm$ 3,9**	15,12 $\pm$ 5,2	17,3 $\pm$ 4,4*
Литеральные вербальные ассоциации, количество слов	11,15 $\pm$ 4,6	13,75 $\pm$ 3,6**	12,1 $\pm$ 4,4	14,22 $\pm$ 3,8*
HADS, раздел «Тревога», баллы	10,56 $\pm$ 3,4	10,06 $\pm$ 3,4*	10,65 $\pm$ 3,8	9,86 $\pm$ 3,7*
HADS, раздел «Депрессия», баллы	11,0 $\pm$ 3,9	9,62 $\pm$ 3,6**	12,07 $\pm$ 4,6	12,32 $\pm$ 3,8

Примечание. Достоверные различия показателей: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$ .

ности парентеральных и пероральных форм лекарства. Действительно, в экспериментальных исследованиях была показана примерно одинаковая биодоступность препарата при внутривенном и пероральном применении [4]. Несомненно, этот факт имеет немаловажное значение для пациентов с БП, получающих преимущественно амбулаторную медицинскую помощь.

В нашей работе не выявлено статистически значимого влияния цитиколина на тремор и постуральную устойчивость, в отличие от результатов других авторов [8,9]. Лечение гопантеновой кислотой существенно не влияло на двигательные нарушения (гипокинезия, ригидность, тремор), но улучшало повседневную активность за счет уменьшения выраженности астении и дневной гиперсомнии. При этом цитиколин не оказывал статистически значимого влияния на указанные симптомы.

Оба препарата улучшали когнитивные функции, но более выраженные изменения наблюдались на фоне терапии цитиколином, чем гопантеновой кислотой. Статистически значимая редукция депрессивных расстройств была выявлена лишь при применении цитиколина.

Таким образом, выявленные нами особенности клинической эффективности изучаемых ноотропов позволяют осуществлять их дифференцированное назначение пациентам с БП и ХИМ. Назначение цитиколина целесообразно пациентам с недостаточной коррекцией ригидности, гипокинезии, с нарушениями ходьбы и речи, сопутствующими когнитивными и тревожно-депрессивными расстройствами. Применение гопантеновой кислоты преимущественно показано больным с астеническими расстройствами и дневной гиперсомнией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.Н., Григорьева Н.А. Фенотропил в лечении болезни Паркинсона // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — №4. — С. 53-56.
2. Захаров В.В. Деменция при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. — 2006. — Т. 11, прил. № 1. — С. 13-18.
3. Катунина Е.А., Малыхина Е.А., Кузнецов Н.В. и др. Антиоксиданты в комплексной терапии болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — №9. — С.22-28.
4. Ключников С.А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты Цераксона (цитиколина): обзор экспериментальных и клинических исследований // Нервные болезни. — 2012. — №3. — С.13-20.
5. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. — М., 2006. — 216с.
6. Росинская А.В., Датиева В.К. Лечение ранней стадии болезни Паркинсона // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2013. — №4. — С. 55-59.

7. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. — 2006. — Т. 11, прил. 1. — С. 4-12.
8. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline) // Neuropsychobiology. — 1982. — №8. — P. 289-296.
9. Cubells J.M., Hernando C. Clinical trial on the use of cytidine diphosphate choline in Parkinson's disease // Clin. Ther. — 1988. — №10. — P. 664-671.
10. Eberhardt R., Birbamer G., Gerstenbrand F. et al. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin Ther. — 1990. — №12. — P.489-495.
11. LeWitt P. A. Neuroprotection for Parkinson's disease // J Neural Transm. — 2006. — Supp.71. — P. 113-122.
12. Marti J.F., Urtasun M. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin Ther. — 1991. — Vol.13. № 2. — P. 239-242.

## REFERENCES

1. Vasiliev Y.N., Grigorieva N.A. Phentropil in treatment of Parkinson's disease // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2009. — № 4. — P. 53-56. (in Russian)
2. Zakharov V.V. Dementia in Parkinson's disease // Neurologicheskij zurnal. — 2006. — V. 11, suppl 1. — P. 13-18. (in Russian)
3. Katunina E.A., Malykhina E.A., Kuznetsov N.V. et al. Antioxidants in the treatment of Parkinson's disease // Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. — 2006. — № 9. — P. 22-28. (in Russian)
4. Klyushnikov S.A. Neuroprotective and neuroreparative effects Ceraxon (citicoline): a review of experimental and clinical studies // Nervnie bolezni. — 2012. — No. 3. — P. 13-20. (in Russian)
5. Litvinenko I.V. Parkinson's disease. — Moscow, 2006. — 216 p. (in Russian)
6. Rosinskaya A.V., Datieva V.K. Treatment of early-stage Parkinson's disease // Tikhookeanskij Medicinskij

- Zurnal. — 2013. — № 4. — P. 55-59. (in Russian)
7. Yakhno N.N. Cognitive disorders in neurological clinic // Neurologicheskij zurnal. — 2006. — V. 11, suppl. 1. — P.4-12. (in Russian)
8. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline) // Neuropsychobiology. — 1982. — №8. — P. 289-296.
9. Cubells J.M., Hernando C. Clinical trial on the use of cytidine diphosphate choline in Parkinson's disease // Clin. Ther. — 1988. — №10. — P. 664-671.
10. Eberhardt R., Birbamer G., Gerstenbrand F. et al. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin Ther. — 1990. — №12. — P. 489-495.
11. LeWitt P. A. Neuroprotection for Parkinson's disease // J Neural Transm. — 2006. — Supp.71. — P. 113-122.
12. Marti J.F., Urtasun M. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin Ther. — 1991. — Vol.13. № 2. — P. 239-242.

**Информация об авторах:** Саютина Светлана Борисовна — доцент кафедры, к.м.н., доцент, 664079, г.Иркутск, м-н Юбилейный, 100, e-mail: ain2000@rumbler.ru; Рожкова Нина Юрьевна — доцент кафедры, к.м.н., доцент, 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, e-mail: rozhkova2001@mail.ru

**Information About the Author:** Saiutina Svetlana Borisovna — PhD, Associate Prof. of Department, 664079, Irkutsk city, Jubilee district, 100, e-mail: ain2000@rumbler.ru; Rozhkova Nina Yuryevna — PhD, Associate Prof. of Department, 664079, Irkutsk city, Jubilee district, 100, e-mail: rozhkova2001@mail.ru

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО АКУПУНКТУРНОГО ЛЕЧЕНИЯ И МЕХАНОТЕРАПИИ У СПОРТСМЕНОВ С ОСТРОЙ БОЛЬЮ В СПИНЕ

Оксана Юрьевна Киргизова<sup>1</sup>, Алексей Иванович Горелов<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., профессор В.В. Шпрах, кафедра рефлексотерапии и традиционной китайской медицины, зав. — д.м.н. О.Ю. Киргизова; <sup>2</sup>Сибирский клинический центр ФМБА России г. Красноярск, генеральный директор — Б.В. Баранкин, центр восстановительной медицины, директор — к.м.н. А.И. Горелов)

**Резюме.** Проведена сравнительная оценка эффективности комплексного акупунктурного лечения и механотерапии и стандартного медикаментозного лечения у спортсменов с острой люмбаишалгией. На основании обследования и лечения 40 спортсменов с острой люмбаишалгией показано, что использование немедикаментозного комплекса позволяет достигать положительного лечебного эффекта за более короткие сроки, в 2 раза сократить сроки реабилитации, а также дает возможность более быстрого возвращения спортсменов к полноценным физическим нагрузкам.

**Ключевые слова:** акупунктура, боль в спине, рефлексотерапия, механотерапия.

#### EFFICIENCY OF THE COMBINED ACUPUNCTURE TREATMENT AND MECHANOTHERAPY OF ATHLETES WITH AN ACUTE BACK PAIN

O. Yu. Kirgizova<sup>1</sup>, A. I. Gorelov<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Krasnoyarsk Siberian Clinical Center FMBA, Russia)

**Summary.** The comparative analysis of efficiency of complex acupuncture treatment and mechanotherapy was carried out in athletes with an acute back pain. The treatment of 40 athletes showed that complex acupuncture treatment and mechanotherapy of athletes with an acute back pain allowed to achieve positive medical treatment effect in short period of time, and it gives athletes an opportunity for fast recovery.

**Key words:** acupuncture, back pain, reflexotherapy, mechanotherapy.

Проблема заболеваний позвоночника привлекает большое внимание отечественных и зарубежных врачей различных специальностей. Это обусловлено не только распространенностью заболевания, поражающего людей в самом работоспособном возрасте, но и, главным образом полиморфизмом синдромов [1, 5]. Боли в спине, возникающие у спортсменов, рассматриваются как спортивно-обусловленные. Необходимо отметить, что боли в спине, возникшие при неоправданно интенсивной, неадекватной физической нагрузке обычно рассматриваются как спортивные травмы, которые приводят к изменениям в органах и тканях, и определяются как спортивные повреждения [2, 4]. Среди обращений к ортопедам-травматологам, врачам по спортивной медицине удельный вес спортсменов различных квалификаций составляет около 70%. Удельный вес спортивно-обусловленной патологии увеличивается с ростом квалификации спортсмена и периода тренировки, достигает максимума на пике спортивной формы и мало зависит от вида спорта. Чрезвычайно важным фактором для спортсмена является обязательное присутствие восстановительных мероприятий для быстрейшего восстановления двигательных функций позвоночника [3, 5, 7, 9].

**Цель работы** — оценить эффективность комплексного акупунктурного лечения и механотерапии у спортсменов с острой люмбаишалгией.

#### Материалы и методы

В исследование были включены спортсмены, находившиеся на разных стадиях тренировочного процесса, занятые в различных видах спорта, обратившиеся с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника, иррадиирующие в нижние конечности. Всего под наблюдением находились 40 спортсменов с острой люмбаишалгией в возрасте от 18 до 27 лет, из них мужчин — 17, женщин — 23. Все больные были распределены на 3 группы.

В 1-й группе ( $n=14$ ) спортсменам проводилось стандартное медикаментозное лечение. Спортсменам 2-й группы ( $n=13$ ) — рефлексотерапевтическое лечение. Спортсменам 3-ей группы ( $n=15$ ) — проводили комбинированное рефлексотерапевтическое лечение и механотерапию с использованием роботизированного биомеханического тренажерного комплекса CON-TREX LP (Сертификат соответствия № РОСС СН ИМ31.В00077.Швейцария).

Клиническое обследование больных включало изучение жалоб, нейроортопедический осмотр, в результате которого устанавливали наличие или отсутствие ограничения объема движений в позвоночнике, мышечно-тонического напряжения мышц спины. Объем движений оценивали проведением теста наклона. Также, диагностика силы и объема движений в пояснично-крестцовой

отделе позвоночника проводилась с помощью артрологического комплекса с биологической обратной связью CON-TREX до и после окончания лечения. Интенсивность боли определялась с помощью визуально-аналоговой шкалы (Visual Analogue Scale, VAS).

При статистической обработке результатов исследования использовался дескриптивный анализ. Статистическая значимость сравниваемых показателей оценивалась с помощью параметрического  $t$ -критерия Стьюдента, достоверность различий оценивали при 5% уровне значимости.

Клиническую эффективность лечения определяли по увеличению объема движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, динамике болевого синдрома. При поступлении у всех 40 пациентов оценивали болевой синдром как интенсивный (интенсивность боли более 6 баллов по визуально-аналоговой шкале). По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) интенсивность боли до лечения у больных 1-й группы составила  $6,8 \pm 0,7$ , во 2-ой группе —  $6,6 \pm 0,8$  балла, в 3-ей группе —  $6,57 \pm 0,82$  балла ( $p > 0,05$ ).

Нейроортопедическое обследование выявило значительное ограничение (тест «пальцы-пол» 58-65 см) объема движений в поясничном отделе позвоночника у всех 40 больных. Также, у всех спортсменов на момент осмотра выявлялось мышечно-тоническое напряжение в области мышц спины поясничного отдела позвоночника.

Медикаментозное лечение у больных 1-ой группы включало нестероидные противовоспалительные препараты (мелоксикам 15 мг 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно №3, затем в таблетированной форме внутрь 15 мг 1 раз в день, №7); комплекс витаминов группы В (комбилипен 2,0 мл внутримышечно ежедневно № 10); миорелаксанты — тизанидин в дозе 2 мг 3 раза в день, ежедневно в течение 10 дней.

У больных 2-й группы использовали акупунктуру. Иглоукальвание проводили в местные точки в пораженной области и отдаленные точки общего действия. В пояснично-крестцовой области местные точки: V-25 дачан-шу, V-26 гуань-юань-шу, VB-30 хуань-тяо, V-36 чэн-фу; отдаленные точки: GI-4 хэ-гу, E-36 цзу-сань-ли, V-40 вэй-чжун, V-60 кунь-лунь, VB-20 фэн-чи. Стимуляция точек акупунктуры корректирует функциональную деятельность организма, оказывая влияние на различные системы, тем самым обеспечивая восстановление нормальных взаимосвязей в системе регуляции гомеостаза. Этим обусловлены хорошо известные эффекты акупунктуры, такие как улучшение микроциркуляции, обезболивание, релаксация спастических мышц. Акупунктура проводилась тормозным методом, в течение 30 минут, ежедневно, 10 дней.

У больных 3-й группы проводили комбинированное рефлексотерапевтическое лечение и механотерапию

с использованием роботизированного биомеханического тренажерного комплекса CON-TREX TP-1000. Акупунктура проводилась по методике аналогичной у больных 2-ой группы. Механотерапия назначалась с целью укрепления мышц поясничного отдела и мышц брюшного пресса со 2-го, 3-его дня от начала лечения, с момента снижения болевого синдрома на 50-60%. Занятия проводились на лечебно-диагностической системе CON-TREX TP-1000. CON-TREX — это роботизированный биомеханический диагностический тренажерный комплекс, который позволяет разрабатывать отдельные группы мышц под постоянным контролем и скорректировать процесс тренировки в любой момент. Диапазон движений ROM (range of motion) 100°, от 10° до 90° в изокинетическом баллистическом режиме на скоростях 45°, 60°, 90, 120° в секунду, начинали и заканчивали работу в СРМ-режиме (максимально пассивный режим) на скорости 30° в секунду с целью подготовки мышц, суставов и связок к работе. В начале и в конце занятий проводились диагностические тесты на системе CON-TREX TP-1000 с целью определения объема движений и силы мышц брюшного пресса. Занятия проводились через день.

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что в 1-ой группе отмечались постепенный регресс болевого синдрома, купирование боли в покое и уменьшение степени нарушения функции на 7-8 день от начала лечения. При этом интенсивность боли уменьшилась от начальных 7-8 баллов по ВАШ до 3-4 баллов у 8 человек (57,1%); до 1-2 баллов у 5 человек — (35,7%), у 1 (7%) пациента отметили полное купирование болей ( $p < 0,05$ ). Объем движений (тест «пальцы-пол» до 15-22 см) и сила мышц брюшного пресса и спины у пациентов 1-ой группы восстанавливались до нормы на 8-9 сутки от начала лечения.

Во 2-й группе регресс болевого синдрома наступил ко 2-3-му дню лечения, по ВАШ снижение интенсивности боли с 7-8 до 3-4 баллов наблюдалось у 7 (53,8%); до 1-2 баллов — у 3 (23%), полное купирование болей — у 3 (23%) пациентов ( $p < 0,05$ ). Объем движений (тест «пальцы-пол» 15-22 см) и сила мышц брюшного пресса и спины у пациентов 1-й группы восстанавливались до нормы на 6-7 сутки от начала лечения.

В 3-й группе боль регрессировала ко 2-3 дню лечения до 3-4 баллов у 6 (46,1%) исследуемых; до 1-2 баллов у 3 человек (23%), полное купирование болей отметили 4 (31%) пациента ( $p < 0,05$ ). Помимо купирования болевого синдрома, при тестировании на артрологическом комплексе с биологической обратной связью CON-TREX TP-1000, объем движений и сила мышц брюшного пресса и спины у пациентов 3-ей группы восстановились до нормы на 5 сутки от начала лечения.

Анализ динамики болевого синдрома показал, что во всех трех группах наблюдался регресс болевого синдрома, что подтверждалось одинаково достоверным ( $p < 0,05$ ) снижением показателей ВАШ. Но при этом у спортсменов 3-й группы регресс болевого синдрома и восстановление объема движений происходили в 2 раза быстрее, по сравнению с 1-й и 2-й группами. Так, спортсмены 1-ой группы приступили к тренировкам на 12-14 день от начала лечения. Во 2-й группе — на 10 день. После комбинированного лечения с включением механотерапии быстрое купирование болевого синдрома и восстановление объема движений позволили спортсменам начать тренировочный процесс на 7 день от начала лечения.

Таким образом, применение комбинированного рефлексо-терапевтического лечения и механотерапии у спортсменов с острой люмбаишалгией не только позволяет достигать положительного лечебного эффекта за более короткие сроки, сократить сроки реабилитации, но и дает возможность быстрого возвращения спортсменов к полноценным физическим нагрузкам.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов И.В. Дорсопатии: этиология, классификация, патогенез (обзор литературы) // Справочник врача общей практики. — 2013. — №2. — С. 49-47.
2. Букуп К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц. — М.: Мед. Лит., 2012. — 352 с.
3. Верхозина Т.К., Молоков Д.Д., Ипполитова Е.Г., Цысляк Е.С. Применение рефлексотерапии у больных с деформирующим пояснично-крестцовым радикулитом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — №7. — С. 236-238.
4. Власова И.А. К вопросу о диагностике физического здоровья человека // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — №6. — С.167-169.
5. Киргизова О.Ю., Ушаков В.В. Боль в спине: современные

- возможности немедикаментозной терапии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — №6. — С.8-11.
6. Blair S.N., Kohl H.W., Barlow C.E., et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men // JAMA. — 1995. — Vol. 273. — P.1093-1098.
7. Dugan S.A. The role of exercise in the prevention and management of acute low back pain // Clin Occup Environ Med. — 2006. — Vol. 5. — P. 615-632.
8. Euan A., Myers A.J., Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 1592-1597.
9. Lanza U. Acupuncture practica. — Torino, 1976. — 169 p.
10. Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain. // Neurol Clin. — 2007. — Vol. 25 (2). — P. 353-371.

### REFERENCES

1. Boyitcov I.V. Dorsopatiya's fighters: etiology, classification, pathogenesis (the literature review) // Spravochnik Vracha Obshej Praktiki. — 2013. — №2. — P. 49-47. (in Russian)
2. Bukup K. Clinical trial of bones, joints and muscles. — Moscow: Med. Lit., 2012. — 352 p. (in Russian)
3. Verkhovina T.K., Molokov D. D., Ippolitov E.G. Tsyslyak E.S. Application of reflexotherapy for patients with deforming lumbar and sacral radiculitis // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2009. — №7. — P. 236-238. (in Russian)
4. Vlasova I.A. To the question on diagnostics of physical health of the person. — // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2011. — №6. — P. 167-169 (in Russian).
5. Kirgizova O. Yu., Ushakov V.V. Back pain: modern possibilities

- of non-medication treatment // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2013. — №6. — P. 8-11 (in Russian).
6. Blair S.N., Kohl H.W., Barlow C.E., et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men // JAMA. — 1995. — Vol. 273. — P.1093-1098.
7. Dugan S.A. The role of exercise in the prevention and management of acute low back pain // Clin Occup Environ Med. — 2006. — Vol. 5. — P. 615-632.
8. Euan A., Myers A.J., Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 1592-1597.
9. Lanza U. Acupuncture practica. — Torino, 1976. — 169 p.
10. Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain. // Neurol Clin. — 2007. — Vol. 25 (2). — P. 353-371.

**Информация об авторах:** Киргизова Оксана Юрьевна — заведующая кафедрой, д.м.н., доцент, 664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru; Горелов Алексей Иванович — главный врач, к.м.н., e-mail: algorelov@mail.ru

**Information About the Authors:** Head of Department of acupuncture and traditional Chinese medicine ISMACE, MD, 664079, Irkutsk, Jubileiny mkr., 100, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru; Gorelov Alexey I. — Head of Clinical Center, 660018, Krasnoyarsk, Demyana Bednogo str., 11-29, Russia, e-mail: algorelov@mail.ru

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ГОРБАТЕНКОВА А.С. — 2014  
УДК: 331.101.3-05;615.1

## ИЗУЧЕНИЕ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ТРУДОМ У РУКОВОДИТЕЛЕЙ ФИЛИАЛОВ АПТЕЧНЫХ СЕТЕЙ

*Анна Сергеевна Горбатенкова*

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра фармации, зав. — д.фарм.н., проф. Г.Н. Ковальская)

**Резюме.** С целью повышения стабильности кадрового состава аптечных организаций (АО) на основе квалиметрической факторно-критериальной методики Е.А. Шарапатовой проведено количественное измерение уровня удовлетворенности трудом руководителей аптек в зависимости от стажа работы на примере двух региональных аптечных сетей (АС): муниципальной (23 подразделения) и частной (19 подразделений). В результате исследования установлено, что в частной АС наибольшую удовлетворенность работой (71%) проявляют руководители, имеющие стаж менее 5 лет, а наименьшую (68%) — руководители со стажем от 6 до 10 лет. В муниципальной АС уровень удовлетворенности работой составил 61% у руководителей, имеющих стаж до 10 лет, и 70% — у руководителей со стажем более 10 лет.

**Ключевые слова:** мотивация, удовлетворенность трудом, управление персоналом, менеджеры среднего звена, аптечные организации, аптечные сети.

## RESEARCH OF THE JOB SATISFACTION IN THE DIRECTORS OF THE BRANCHES OF PHARMACY CHAINS

*A.S. Gorbatenkova*

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** In order to increase the stability of the personnel of pharmacy organizations on the basis of E.A. Sharapatova's qualimetric criteria factor method, a quantitative research of the level of pharmacy directors' job satisfaction based on duration of work has been conducted on the example of two regional pharmacy chains (PC): municipal (23 units) and private (19 units). It has been stated that in private PC greatest job satisfaction (71%) is revealed in managers who work less than 5 years, and the lowest (68%) — in the managers with duration of work from 6 to 10 years. In municipal PC managers, who worked less than 10 years, have level of job satisfaction equal to 61% and managers with duration of work more than 10 years have level of job satisfaction equal to 70%.

**Key words:** motivation, job satisfaction, personnel management, mid-level manager, pharmacy organizations, pharmacy chains.

В настоящее время в динамично развивающейся экономической среде успех деятельности организации во многом зависит от качества управления. Система управления предприятием должна отвечать современным рыночным условиям. Способность руководящего состава ориентироваться и быстро реагировать на изменения во внешней и внутренней среде является основой конкурентоспособности предприятия. Поэтому создание сильной команды управленцев является одной из основных стратегических задач любой компании.

На российском фармацевтическом рынке наибольшую долю среди розничных организаций занимают аптечные сети (АС) [2]. В управлении АС очень важную роль играют руководители среднего звена, т.е. заведующие аптеками. Их значение в организации очень сложно переоценить. Они одновременно являются и проводниками стратегии развития предприятия, и осуществляют оперативное управление своим подразделением. При этом от них требуется соответствовать ожиданиям как вышестоящего руководства, так и своих подчиненных [6].

Процесс создания управленческого аппарата в аптечных организациях в настоящее время осложняется сформировавшейся негативной тенденцией, связанной с текучестью кадров [7]. Для формирования эффективного руководящего состава и удержания опытных сотрудников руководству аптечной организации необходимо разрабатывать гибкую и эффективную систему мотивации персонала, которая позволяла бы повысить удовлетворенность сотрудников. Добиться этого возможно только в том случае, если стимулирующее влияние компании соответствует потребностям и ожиданиям ее сотрудников [5].

В связи с изложенным целью работы явилось определение удовлетворенности работой руководителей фи-

лиалов АС, имеющих различную продолжительность трудового стажа в данной организации.

### Материалы и методы

Объектом исследования были выбраны две региональные АС: одна частная АС, состоящая из 19 розничных подразделений, другая — муниципальная АС, состоящая из 23 подразделений.

Для определения степени удовлетворенности менеджеров среднего звена

был выбран один из методов квалиметрии — научной дисциплины, изучающей методологию и проблематику количественного оценивания качества (и его отдельных составляющих качеств) объектов любой природы [1]. В данном исследовании была использована квалиметрическая факторно-критериальная методика, разработанная Е.А. Шарапатовой [4].

В основе методики квалиметрической факторно-критериальной оценки лежат следующие правила квалиметрии:

1. Выявляются факторы, которые являются относительно самостоятельными составными частями целого. Для каждого фактора определяется значимость, которая выражается частью единицы. Сумма значимостей всех факторов равна единице.

2. Для каждого фактора определяется степень удовлетворенности. Причем, наивысшая степень удовлетворенности равна 1, а остальные находятся в диапазоне от 0 до 0,99.

Исследование проводилось методом анкетирования. Каждая анкета состояла из 2 частей. В первой части респонденту необходимо было указать свой стаж работы в данной организации, а также распределить предложенные мотивационные факторы по степени



значимости для себя (где 1 — наиболее важный фактор, 7 — наименее важный фактор). Во второй части анкеты респондентам необходимо было указать уровень своей удовлетворенности каждым из мотивирующих факторов. В опросе участвовали 42 руководителя среднего звена: заведующих аптеками и заместителей заведующих, из них 26 руководителей из частной АС и 16 — из муниципальной АС.

Для проверки значимости различий между группами руководителей в программе Statistica 6.1 был проведен дискриминантный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В частной АС средняя продолжительность трудового стажа среди руководителей составляет 7,8 лет, при этом заведующих, имеющих стаж менее 5 лет — 8 (31%), со стажем от 5 до 10 лет — 11 (42%) и со стажем более 10 лет — 7 (27%) человек. В муниципальной АС среди менеджеров среднего звена 5 (31%) человек имеют стаж работы в данной организации менее 5 лет, 7 (44%) — имеют стаж от 5 до 10 лет и 4 (25%) — стаж более 10 лет.

На основании данных, полученных из первой части анкеты, для каждой группы руководителей филиалов были рассчитаны показатели удельной значимости ( $\alpha$ ) 7 мотивационных факторов. Изменение значимости факторов в группах, имеющих различную продолжительность трудового стажа в частной АС, представлено на рис. 1.

Наиболее значимыми для руководителей в данной организации являются уровень заработной платы и взаимоотношения в коллективе. Наименее значимым для себя руководители считают перспективы развития карьеры. При этом в различных группах руководителей среднего звена, объединенных по продолжительности стажа в данной организации, наблюдается различие приоритетов.

В группах, имеющих большую продолжительность стажа, снижается значимость таких факторов, как заработная плата и условия работы, а значимость факторов «взаимоотношения с руководством» и «содержание работы» — увеличивается. Факторы «повышение профессионализма» и «перспективы карьерного роста», имеют сравнительно небольшое значение для руководителей данной организации и практически не изменяются с течением времени.

Удельная значимость мотивационных факторов для руководителей филиалов муниципальной АС представлена на рис. 2.

В муниципальной АС для руководителей среднего звена наиболее значимыми также являются факторы «заработная плата» и «содержание работы». С увеличением стажа работы в данной организации значимость

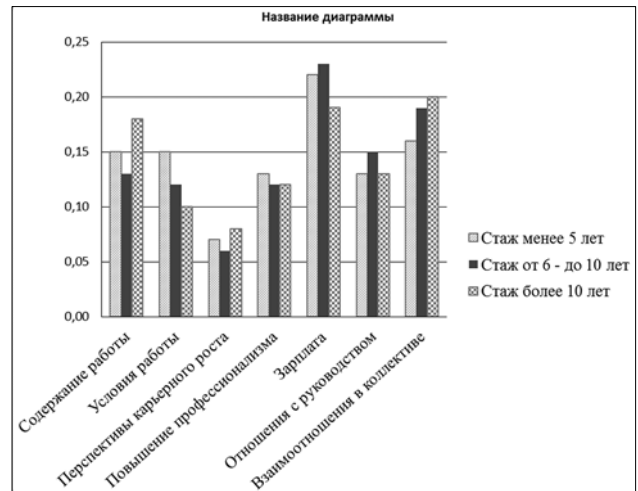


Рис. 1. Удельная значимость мотивационных факторов для руководителей аптек с различной продолжительностью стажа в частной АС

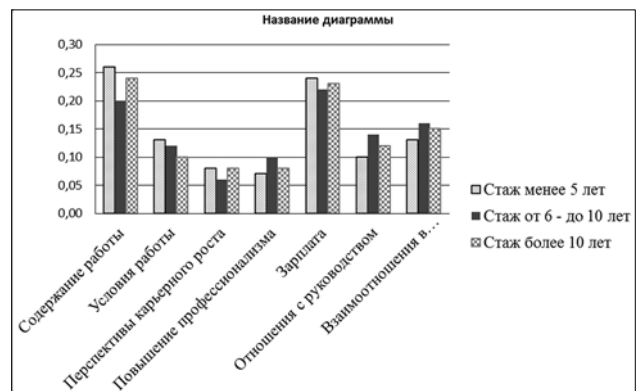


Рис. 2. Удельная значимость мотивационных факторов для руководителей аптек с различной продолжительностью стажа в муниципальной АС

этих факторов и фактора «условия работы» снижается. В процессе сохранения трудовых отношений с данной компанией увеличивается значимость для руководителей аптек таких факторов, как «отношения с руководством» и «взаимоотношения в коллективе». Факторы «повышение профессионализма» и «перспективы карьерного роста» для руководителей муниципальной АС, как и для руководителей частной АС, являются наименее значимыми.

Используя удельную значимость каждого фактора для данной группы руководителей и данные о степени удовлетворенности из второй части анкеты, был определен уровень удовлетворенности каждым фактором в отдельности и получена количественная оценка уровня удовлетворенности каждого сотрудника и среднее значение в целом по организации. Полученные значения приведены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что у руководителей, работающих в частной АС, наибольшую удовлетворенность вызывают взаимоотношения в коллективе, а наименьшую — уровень заработной платы. В процессе сохранения трудовых отношений с организацией значительно возрастает удовлетворенность содержанием работы, а удовлетворенность уровнем заработной платы снижается. Среди руководителей аптек в частной АС наиболее удовлетворены работой руководители, имеющие стаж менее 5 лет (уровень удовлетворенности составляет 71%), а наименее удовлетворены работой в данной компании руководители со стажем от 6 до 10 лет (68%).

В муниципальной АС наблюдается другая

Уровень удовлетворенности руководителей филиалов АС мотивационными факторами (в %)

Мотивационный фактор	Частная АС			Муниципальная АС		
	Стаж работы в АС			Стаж работы в АС		
	менее 5 лет	от 6 до 10 лет	более 10 лет	менее 5 лет	от 6 до 10 лет	более 10 лет
Содержание работы	66	79	84	48	66	73
Условия работы	69	56	57	58	66	90
Перспективы карьерного роста	75	71	73	84	79	70
Повышение профессионализма	71	64	63	70	43	53
Зарплата	61	49	43	54	53	53
Отношения с руководством	68	78	71	68	51	70
Взаимоотношения в коллективе	86	83	89	76	73	90
Среднее значение в группе	71	68	69	61	61	70

картина: у заведующих со стажем работы до 10 лет сохраняется достаточно низкий уровень удовлетворенности (61%), а руководители, работающие в компании более 10 лет, имеют и более высокий показатель удовлетворенности (70%). Именно в этой группе руководителей удовлетворенность такими факторами, как «условия работы» и «взаимоотношения в коллективе», достигает 90%. В процессе сохранения трудовых отношений удовлетворенность заведующих содержанием труда возрастает, а повышением профессионализма — напротив, падает. Удовлетворенность самым значимым фактором — заработной платой во всех группах остается достаточно низкой и колеблется на уровне 53-54%.

Проведенный дискриминантный анализ показал, что данная классификация корректная: для частной АС значение лямбды Уилкса 0,09132,  $F(16,32)=4,618332$  при

$p < 0,0001$ ; для муниципальной АС значение лямбды Уилкса 0,0551296,  $F(14,14)=3,328998$  при  $p < 0,01$ .

Таким образом, использование квалиметрической факторно-критериальной методики позволяет объективно оценить значимость факторов, определяющих удовлетворенность руководителей аптек работой в АС. Регулярный мониторинг этих показателей позволяет руководству компании выявлять слабые места в работе с персоналом, управлять мотивацией сотрудников, а также вносить необходимые изменения в работу для повышения удовлетворенности персонала. Высокий уровень удовлетворенности работой в свою очередь помогает организации обеспечить себя высококвалифицированными руководителями среднего звена, снизить текучесть кадров и повысить эффективность работы организации в целом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Азгальдов Г.Г., Костин А.В., Садовов В.В. Квалиметрия для всех: Учеб. Пособие. — М.: ИД ИнформЗнание, 2012. — 165 с.
2. Аптечный бизнес: крупные поглощают мелких. *Rosinvest.com* [http://rosinvest.com/acolumn/blog/lekarstvo\\_farmo/324.html](http://rosinvest.com/acolumn/blog/lekarstvo_farmo/324.html)
3. Глембоцкая Г.Т. В лабиринтах фармацевтического менеджмента. — М.: Литтерра, 2007. — 256 с.
4. Дмитренко Г.А., Шарпатова Е.А., Максименко Т.М. Мотивация и оценка персонала: Учебное пособие. — Киев: МАУП, 2002. — 248 с.

5. Мороз Т.Л. Анализ групповой мотивации персонала муниципальной аптеки. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — №6. — С. 169-171.

6. Никифорова Л., Цуриков С. Инновационное развитие организации: человеческий капитал в структуре интеллектуального капитала. // Ресурсы. Информация. Снабжение. Конкуренция. — 2012. — №2. — С. 438-448.

7. Пудриков К.А., Максимкина Е.А. Рынок кадровых ресурсов в фармацевтической отрасли в России. // Фармация. — 2012. — №5. — С. 31-35.

## REFERENCES

1. Azgaldov G.G., Kostin A.V., Sadovov V.V. Qualimetry for all: Schoolbook. — Moscow: Publishing House Informznanie, 2012. — 165 ps.
2. Pharmacy Business: absorb large ones. *Rosinvest.com* [http://rosinvest.com/acolumn/blog/lekarstvo\\_farmo/324.html](http://rosinvest.com/acolumn/blog/lekarstvo_farmo/324.html)
3. Glembockaja G. T. In the labyrinths of pharmaceutical management. Moscow: Litterra, 2007. — 256 ps.
4. Dmitrenko G.A., Sharpatova E.A., Maksimenko T.M. Motivation and evaluation of personnel: Schoolbook. — Kiev: Interregional Academy of Personnel Management, 2002, — 248 ps.

5. Moroz T.L. The Analysis of the Group Motivation of the Personnel of the Municipal Pharmacy. // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). — 2011. — № 6. — С. 169-171 (in Russian).

6. Nikiforova L., Curikov S. Innovative development of organization: human capital in the structure of intellectual capital. // Resources. Information. The supply. The competition. — 2012. — № 2. — P. 438-448 (in Russian).

7. Pudrikov K.A., Maksimkina E.A. The market of human resources in the pharmaceutical industry. // Farmacija. — 2012. — № 5. — P. 31-35 (in Russian).

**Информация об авторе:** Горбатенкова Анна Сергеевна — аспирант, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный 100, тел. (3952)465386, e-mail: gorbatenkova\_irk@mail.ru

**Information about the author:** Gorbatenkova Anna Sergeevna — graduate student, 664009, Irkutsk, mikrorayon Yubileyniy, 100, phone +7(3952)465386, e-mail: gorbatenkova\_irk@mail.ru

© МИХАЛЕВИЧ Е.Н., КОВАЛЬСКАЯ Г.Н., ЖУКОВА Д.Я. — 2014  
УДК 615.45:004.65

### РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННОЙ БАЗЫ ДАННЫХ «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

Екатерина Николаевна Михалевиц, Галина Николаевна Ковальская, Дина Яковлевна Жукова  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра фармации, зав. — д.ф.н., проф. Г.Н. Ковальская)

**Резюме.** В современных условиях врачам, провизорам, медицинским сестрам медицинских организаций необходима оперативная и доступная информация о взаимодействии инъекционных лекарственных средств. В работе приводится описание информационной базы данных «Взаимодействие инъекционных лекарственных средств». Разработанная база данных позволит повысить качество, эффективность и безопасность комбинированной фармакотерапии в одном шприце и в инфузии с использованием средств высокопроизводительной персональной вычислительной техники.

**Ключевые слова:** база данных, инъекционные лекарственные средства, фармацевтическое взаимодействие, фармакологическое взаимодействие.

### DEVELOPMENT OF INFORMATION DATABASE «INTERACTION OF INJECTABLE DRUGS»

E.N. Mikhalevich, G.N. Kovalskaya, D.Y. Jukova  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** In modern conditions, doctors, pharmacists, nurses in medical institutions need to have operational and available information about the interaction of injectable drugs. This article contains description of the information database “interaction of injectable drugs”. Database will allow to improve the quality, efficacy and safety of combined pharmacological therapy in one syringe or infusion with use of means of high-performance personal computer engineering.

**Key words:** database, injectable drugs, pharmaceutical interactions, pharmacological interaction.

В настоящее время, в связи с внедрением в медицинскую практику большого числа лекарственных средств (ЛС), их значительным удорожанием и нерациональным использованием, медицинскими ошибками, появлением некачественных и фальсифицированных ЛС, эффективная, безопасная и экономическая выгодная фармакотерапия осознается во всем мире как важная медицинская, социальная и экономическая проблема. Эти принципы лежат в основе национальной политики РФ в области ЛС и реализуется на практике в соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61 — ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [2,4].

Одним из важнейших критериев современной фармакотерапии считается рациональное и научно обоснованное использование ЛС в комбинированной терапии. Возможность совместного применения нескольких ЛС с учетом этиологии, патогенеза и симптоматики заболевания является положительной стороной лекарственной терапии, т.к. при этом возможно быстрое получение терапевтического эффекта даже при снижении доз отдельных компонентов. Однако в случае недостаточно обоснованного назначения и использования нескольких ЛС без учета их возможного взаимодействия можно нанести ущерб всему комплексу фармакотерапии [1,7].

Известно, что в медицинских организациях, оказывающих помощь в стационарных условиях, значительное место занимает комбинированная инъекционная фармакотерапия. Приготовление смесей ЛС в одном шприце и в инфузиях считается оптимальным и целесообразным, т.к. позволяет уменьшить количество болезненных инъекций.

Сложившийся в РФ порядок приготовления и использования сочетаний ЛС в одном шприце и в инфузиях не пересматривался в течение нескольких десятилетий, поэтому в настоящее время он не соответствует современным требованиям к эффективности, безопасности и экономичности комбинированной фармакотерапии.

На качество комбинированной инъекционной лекарственной терапии влияет целый комплекс клинических, фармацевтических, информационных, юридических и экономических проблем, которые требуют проведения научных исследований технологического и организационного характера. В первую очередь это проблема возможного взаимодействия ЛС в одном шприце и в инфузии, что приводит к снижению терапевтической эффективности, развитию неблагоприятных побочных реакций, увеличению необоснованных трудозатрат среднего медицинского персонала и количества используемого расходного материала.

Критическими параметрами общепринятого изготовления инфузионных смесей ЛС в РФ следует считать: отсутствие предварительного анализа прописей на совместимость компонентов; несоблюдение требований асептики; отсутствие инструкции по технологии изготовления наиболее часто используемых инфузионных смесей; отсутствие надлежащего оборудования; полное отсутствие контроля качества; отсутствие надлежащего оформления; отсутствие надлежащего хранения.

Очень остро при проведении комбинированной инъекционной фармакотерапии встают проблемы доказанной эффективности и безопасности вводимых смесей ЛС. Это связано с возможным взаимодействием при сочетанном применении двух и более ЛС, которое чаще всего является причиной количественного и качественного изменения эффективности лекарственной терапии, а также уменьшением ее безопасности. Известно, что в случае недостаточно обоснованного назначения и нерационального использования комбини-

рованной фармакотерапии без учета возможного взаимодействия ЛС можно нанести ущерб не только всему комплексу фармакотерапии, но и организму больного. Изучение механизмов взаимодействия компонентов лекарственных систем — это сложный и трудоемкий процесс ввиду большой номенклатуры ЛС и вспомогательных веществ, а также факторов, влияющих на эти механизмы. К трудностям в изучении этой проблемы следует отнести отсутствие единых общепринятых подходов к оценке процессов взаимодействия ЛС.

В Российской Федерации исследования по фармацевтическому взаимодействию ЛС в одном шприце или в инфузиях практически не проводятся, а имеющиеся данные значительно устарели и требуют обновления [5,6].

Опыт зарубежных стран показывает, что и на сегодняшний день в образовании практикующих специалистов (особенно в отделениях интенсивной терапии) существует проблема недостатка знаний в области клинической фармакологии и взаимодействия ЛС. За рубежом эта проблема активно решается путем внедрения специальных руководств для врачей, содержащих подробную информацию о конкретном ЛС (возможные сочетания, несовместимые сочетания, рекомендованные растворители, порядок приготовления и особенности введения). Например, одним из широко используемых пособий в США является Руководство по использованию инъекционных лекарств, которое обновляется ежегодно. 17-е издание данного руководства, которое вышло в 2013 г., включает в общей сложности информацию о совместимости, стабильности, хранении и подготовки 2830 препаратов для парентерального применения.

Имея представление о возможных взаимодействиях между назначаемыми препаратами, врач может обезопасить себя и пациента от нежелательных последствий и обеспечить безопасное и оптимальное лечение пациента. К сожалению, адаптировать такие руководства для использования в отечественной врачебной практике не представляется возможным ввиду особенностей номенклатуры ЛС в РФ.

Также в экономически развитых странах повсеместно используются электронные базы данных, позволяющие определять риск взаимодействий между ЛС, однако эти базы недоступны широкому кругу отечественных пользователей и не адаптированы к используемой в нашей стране номенклатуре ЛС [3,8].

Практически большинство медицинских и фармацевтических организаций в стране не располагает информационными базами данных о взаимодействии ЛС, поэтому медицинский и фармацевтический персонал может рассчитывать только на собственные знания возможных механизмов взаимодействия ЛС.

В связи с этим, нами была поставлена цель — создать доступную информационную базу данных по взаимодействию инъекционных ЛС, предназначенную для получения знаний, необходимых в ежедневной практике фармацевтического и медицинского персонала.

## Материалы и методы

База данных представляет собой поисково-информационную систему, содержащую набор профессиональных фармацевтических и фармакологических справочников. База включает информацию о 241 ЛС под международным непатентованным наименованием (МНН) на основе объективных знаний (инструкции по применению ЛС, регистр ЛС России).

База создана в формате файла Windows Excel.

## Результаты и обсуждение

Разработанная информационная база «Взаимодействие инъекционных лекарственных средств» прошла экспертизу в Российском агентстве по патентам и товарным знакам (Роспатент), которым выдано свидетельство об официальной регистрации базы данных № 20114620516 от 31 марта 2014 г. База может использоваться для решения конкретных задач по фармакологическому (фармакокинетическая и фармакодинамическая несовместимость) и фармацевтическому (физико-химическая и химическая несовместимость) ЛС между собой, с растворителями и разбавителями взаимодействию ЛС в одном шприце и в инфузиях.

Основное назначение базы данных «Взаимодействие инъекционных ЛС» при ее использовании в медицинских и фармацевтических организациях состоит в повышении качества проведения и коррекции комбинированной фармакотерапии с использованием средств высокопроизводительной персональной вычислительной техники.

Информационно-поисковая работа позволяет по каждому наименованию ЛС провести проверку наличия содержательной информации в базе знаний, проверку и уточнение синонимичности введенных наименований. Используя МНН и торговые наименования инъекционных ЛС, получить для каждого из них следующие сведения:

— общая информация о кодах, группах анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) (А Пищеварительный тракт и обмен веществ; В Кровь и система кроветворения; С Сердечно-сосудистая система; G Мочеполовая система и половые гормоны; H Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов; J Противомикробные препараты системного действия; L Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы; N Нервная система; R Дыхательная система; V Прочие препараты) и подгруппах (А02 Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности; А02ВА Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и т.д.) согласно регистру ЛС России;

— международное непатентованное наименование (ранитидин, гепарин натрия, изосорбида динитрат);

— торговые наименования (зантак, гепарин-Рихтер, изокет);

— способы введения (внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутривенно, внутриаартериально и т.д.);

— формы выпуска (ампулы 2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий во флаконах по 5мл);

— признаки фармацевтического взаимодействия с другими ЛС (со всеми, с некоторыми, не взаимодействует);

— рекомендуемые растворители и разбавители (вода для инъекций, раствор глюкозы 5%, изотонический раствор натрия хлорида и т.д.);

— информация о возможном фармакологическом взаимодействии с другими ЛС.

Программа позволяет в электронной форме определить перечисленные выше характеристики одновременно всех ЛС, включенных в регистр. Также найти необходимую информацию о ЛС, используя название группы ЛС (согласно АТХ), код АТХ, конкретное МНН, либо торговое наименование ЛС. Для этого необходимо выбрать соответствующий фильтр.

Например, пентоксифиллин, имеет код АТХ С04AD03 (С Сердечно-сосудистая система, С04А Периферические вазодилаторы, С04AD Производные пурина); торговые наименования агапурин, трентал, флекситал; выпускается в форме 2% раствора в ампулах по 5 мл для внутривенного введения; в качестве разбавителя используются 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы; фармацевтически не взаимодействует с другими ЛС; фармакологически способен усиливать действие ЛС, снижающих артериальное давление (ингибиторы АПФ, нитраты), может усиливать действие ЛС, влияющих на свертывающую систему крови (непрямые и прямые антикоагулянты, тромболитики), антибиотиков (в т.ч. цефалоспорины).

Используя в своей практике информационную базу «Взаимодействие инъекционных лекарственных средств», пользователь может получить достоверную, полную и оперативную информацию о совместимости инъекционных ЛС. Это позволит повысить качество, эффективность и безопасность комбинированной фармакотерапии с применением средств высокопроизводительной персональной вычислительной техники и проблемно-ориентированной базы знаний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакокинетика. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 872 с.
2. Ковальская Г.Н., Мороз Т.Л. Управление качеством комбинированной инъекционной фармакотерапии в учреждениях здравоохранения. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2009. — 156 с.
3. Комментарий к Руководству Европейского Союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии / Под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, С.В. Максимова. — М.: Изд-во «Перо», 2013. — 488 с.
4. Косенко В.В. Вопросы качества инъекционных и ин-

фузионных растворов аптечного изготовления // Вестник Росздравнадзора. — 2010. — №3. — С. 6-12.

5. Краснюк И.И., Денисова Т.В., Складенко В.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2011. — 656 с.

6. Пономарева Е.А. Реалии аптечного изготовления лекарственных средств // Ремедиум. — 2010. — №11. — С. 15-19.

7. Пономарева А.И., Одноволов О.Т., Компаниец О.Г. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии // Consilium Medicum. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 11-14.

8. Trissel L.A. Handbook on Injectable drugs. 17<sup>th</sup> ed./ Bethesda MD: American Society of Health-System Pharmacy, 2013. — 1280 p.

## REFERENCES

1. Belousov U.B. Clinical pharmacology and pharmacokinetics. — Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2010. — 872 p. (in Russian)
2. Kovalskaya G.N., Moroz T.L. Quality management of the combined injection pharmacotherapy in healthcare institutions. — Irkutsk: Publishing department Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, 2009. — 156 p. (in Russian)
3. The comment to the Guide of the European Union to appropriate practice of production of medicines for the person and application in veterinary science / Ed. S.N. Bikovskii, I.A. Vasilenko, S.V. Maksimova. — Moscow: Pero, 2013. — 488 p. (in Russian)

4. Kosenko V.V. Questions of quality of injection and infusion solutions of pharmaceutical production // Vestnik Rosdravnadzora. — 2010. — №3. — P. 6-12. (in Russian)

5. Krasnyuk I.I., Denisova T.V., Sklyarenko V.I. Pharmaceutical technology. Technology of medicinal forms. — Moscow: GEOTAR-Media, 2011. — 656 p. (in Russian)

6. Ponomareva E.A. Realities of pharmaceutical production of medicines // Remedium. — 2010. — №11. — P. 15-19. (in Russian)

7. Ponomareva A.I., Odnovolov O.T., Kompaniec O.G. The combined pharmacotherapy of arterial hypertension // Consilium Medicum. — 2013. — Vol. 15, № 1. — P. 11-14. (in Russian)

**Информация об авторах:** Михалева Екатерина Николаевна — аспирант кафедры фармации; Ковальская Галина Николаевна — заведующий кафедрой фармации, д.ф.н., профессор; 664079 г. Иркутск,

м-н Юбилейный, 100, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, кафедра фармации, (3952) 465386, e-mail: kovalskaya\_gn@mail.ru; Жукова Дина Яковлевна — доцент кафедры фармации, к.м.н., доцент

**Information About the Authors:** Mikhalevich Ekaterina Nikolaevna — postgraduate student of Pharmacy department; Kovalskaya Galina Nikolaevna — The Leader of Pharmacy Department, PharmDr, professor; 100, Ubileiniy, Irkutsk. 664079. Russia. Irkutsk State medical academy for postgraduate education, Pharmacy department, (3952) 46-53-86, e-mail: kovalskaya\_gn@mail.ru; Zhukova Dina Yakovlevna — PhD, assistant professor.

© МОРОЗ Т.Л., ГОРБАТЕНКОВА А.С. — 2014

УДК: 331.101.3-05;615.1

## ИЗУЧЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ КУЛЬТУРЫ РЕГИОНАЛЬНЫХ АПТЕЧНЫХ СЕТЕЙ

*Татьяна Львовна Мороз, Анна Сергеевна Горбатенкова*

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра фармации, зав. — д.фарм.н., проф. Г.Н. Ковальская)

**Резюме.** Изучена организационная культура (ОК) региональных аптечных сетей (АС) Иркутской области. Целью данной работы стала количественная оценка степени удовлетворенности руководителей филиалов аптечных сетей различными аспектами ОК, сформировавшимися в данных организациях. В качестве метода количественного измерения ОК была использована методика построения организационной модели Денисона. Сбор данных производился методом анкетирования заведующих аптеками и их заместителей. Установлено, что удовлетворенность ОК в среднем составляет 82%. Самое низкое значение получил индекс «Координация и интеграция», характеризующий согласованность действий в компании. Результаты исследования позволяют руководству организации целенаправленно влиять на основные факторы, формирующие ОК.

**Ключевые слова:** организационная культура, аптечные сети, управление персоналом.

## RESEARCH OF THE ORGANIZATIONAL CULTURE OF REGIONAL PHARMACY CHAINS

*T.L. Moroz, A.S. Gorbatenkova*

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** The organizational culture of regional pharmacy chains in Irkutsk region has been studied. The aim of this work was the quantitative value of satisfaction of directors of the branches of pharmacy chains with various aspects of OC, formed in these organizations. As a method of quantitative measuring of the OC the Denison organizational culture model was used. The data was collected with use of questioning pharmacy directors and their deputies. It has been found that OC satisfaction amounts to 82%. The lowest index was "Coordination and Integration", which characterizes the consistency in the company. The results of research allow top-management of organization purposefully affect major factors forming OC.

**Key words:** organizational culture, pharmacy chains, HR management.

Быстро меняющиеся условия современного рынка требуют от организаций постоянного поиска способов адаптации и повышения эффективности деятельности предприятия. Одним из наиболее эффективных способов повышения конкурентоспособности компании является совершенствование ее организационной культуры (ОК).

ОК представляет собой специфическую совокупность норм, ценностей, убеждений, верований, мифов, ритуалов, санкций, ожиданий, привычек, которые предопределяют поведение работников и которые отличают их от любой другой организации [4]. ОК как системное явление выполняет целый ряд функций, которые можно разделить на 2 группы:

Функции внутренней интеграции, которые обеспечивают целостность организации и единство ее членов;

Функции внешней адаптации, которые обеспечивают приспособление организации к условиям внешней среды, формируют положительный имидж компании [1,2].

Грамотная, прозрачная ОК компании способствует формированию организационной лояльности персонала, обеспечению высокого уровня мотивации сотрудников и снижает текучесть кадров. Поэтому ОК предприятия является очень значимым элементом системы управления персоналом.

Процесс управления ОК включает в себя следующие этапы: формирование, поддержание и изменения. Изменения будут необходимы в случаях, когда сформировавшаяся ОК перестает соответствовать стратегии предприятия или перестает способствовать развитию компании [4]. Поэтому необходимо уделять достаточное внимание диагностике сложившейся в компании ОК.

Целью данной работы стала количественная оценка степени удовлетворенности руководителей филиалов аптечных сетей различными аспектами ОК, сформировавшимися в данных организациях.

### Материалы и методы

Объектом исследования были выбраны две региональные АС: частная и муниципальная, состоящие соответственно из 19 и 23 розничных подразделений.

В качестве метода количественного измерения ОК была использована методика построения организационной модели Денисона [5]. Данная методика строится на оценке четырех ключевых характеристик ОК: миссии, способности к адаптации, вовлеченности и согласованности. Каждая из этих характеристик дополнительно разделяется на три качества (индекса), таким образом, в рамках данной модели всего оценивается 12 параметров.

Сбор данных производился методом анкетирования. Респондентам необходимо дать ответы по 5-балльной шкале на 60 вопросов (5 вопросов на каждый из 12 индексов). Затем по каждому вопросу рассчитывается среднеарифметическое значение и процентные значения индексов. Полученные значения индексов позволяют судить о выраженности проявления того или иного фактора как элемента ОК компании.

В опросе приняли участие 42 руководителя среднего звена: заведующих аптеками и заместителей заведующих, из которых 26 руководителей являются сотрудниками частной АС, а 16 — муниципальной АС.

Значения индексов ОК в частной и муниципальной АС

Характеристика ОК	Индикаторы	Частная АС		Муниципальная АС	
		Среднее значение, %	Ме (25%;75%)	Среднее значение, %	Ме (25%;75%)
Миссия	Стратегическое направление	86	92 (72;100)	84	88 (74;94)
	Цели и задачи	85	84 (76;96)	85	88 (80;92)
	Видение	85	84 (72;96)	81	82 (73;88)
Согласованность	Координация и интеграция	81	80 (72;92)	79	80 (74;84)
	Согласие	82	84 (72;92)	82	82 (78;90)
	Ключевые ценности	89	96 (88;100)	86	86 (80;96)
Вовлеченность	Полномочия	86	86 (80;88)	83	80 (80;88)
	Ориентация на работу в команде	85	88 (80;92)	84	82 (80;88)
	Развитие способностей	84	86 (80;92)	82	84 (76;92)
Адаптивность	Способность к изменениям	75	84 (64;92)	81	80 (76;88)
	Ориентированность на клиента	74	78 (64;84)	80	80 (72;88)
	Обучаемость организации	83	84 (76;92)	81	84 (78;88)

### Результаты и обсуждение

На основании данных, полученных из анкет, были рассчитаны значения индексов основных факторов ОК в исследуемых организациях. Результаты приведены в табл. 1. Полученные значения показывают, что руководители филиалов АС достаточно высоко оценивают сложившуюся в организации ОК.

Средние значения индексов не опускались ниже 74%. В частной АС высокие значения получили индексы, характеризующие миссию компании. Это свидетельствует о том, что данная группа сотрудников осоз-

нает стратегию предприятия, знает, какие цели и задачи стоят перед ними и каким будет направление развития организации. Наименьшие значения получили индексы, характеризующие адаптивность организации. Оценки индексов «Ориентация на клиента» и «Способность к изменениям» — самые низкие в частной АС. Это показывает, что, по мнению руководителей среднего звена, их организация недостаточно быстро реагирует на изменения во внешней среде, на запросы и ожидания клиентов.

В муниципальной АС руководители филиалов также высоко оценили индексы, характеризующие миссию компании. Самое высокое значение получил индекс «Ключевые ценности», который показывает, что в данной организации сотрудники разделяют общую систему ценностей организации. Самое низкое значение получил индекс «Координация и интеграция», который также характеризует согласованность дей-

ствий в компании. Это свидетельствует, что руководители филиалов считают взаимодействие между сотрудниками и различными структурными подразделениями организации недостаточно эффективным.

Значения индексов, характеризующих вовлеченность, получили достаточно высокую оценку у руководителей среднего звена в обеих организациях, что указывает на грамотное распределение полномочий и обязанностей между должностными лицами, хорошо организованную работу в команде, позволяющую сотрудникам развивать свои профессиональные навыки. Достижение высоких значений данных индексов ОК способствует формированию у сотрудников высокого уровня приверженности к организации.

Полученные результаты исследования можно представить в виде модели ОК Денисона. Графическое изображение организационного профиля частной АС представлено на рис. 1.

Таким образом, использование методики построения организационной модели позволяет оценить различные аспекты сложившейся в компании организационной культуры, выявить проблемы, которые, по мнению руководителей среднего звена, недостаточно реализуются на практике.

Полученные данные дают руководству организации возможность целенаправленно влиять на основные факторы, формирующие культуру компании, в которой цели, ценности и правила, принятые в компании, разделяются большинством ее сотрудников, что становится мощным фактором повышения эффективности работы каждого сотрудника и всего предприятия в целом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Логинова О.Б. Управление организационной культурой предприятия сферы услуг: функциональный аспект // Научный журнал Санкт-Петербургского национального исследовательского университета. Серия: Экономика и экологический менеджмент. — 2010. — №2. — С.73-84.
2. Слинкова О.К., Грудистова Е.Г. Управление организационной культурой. // Вестник Южно-Уральского государственного университета. — 2009. — №21. — С. 64-74.
3. Соломанидина Т.О., Соломанидин В.Г. Управление мотивацией персонала // Управление персоналом. — 2005. — № 7. — С. 128-130.

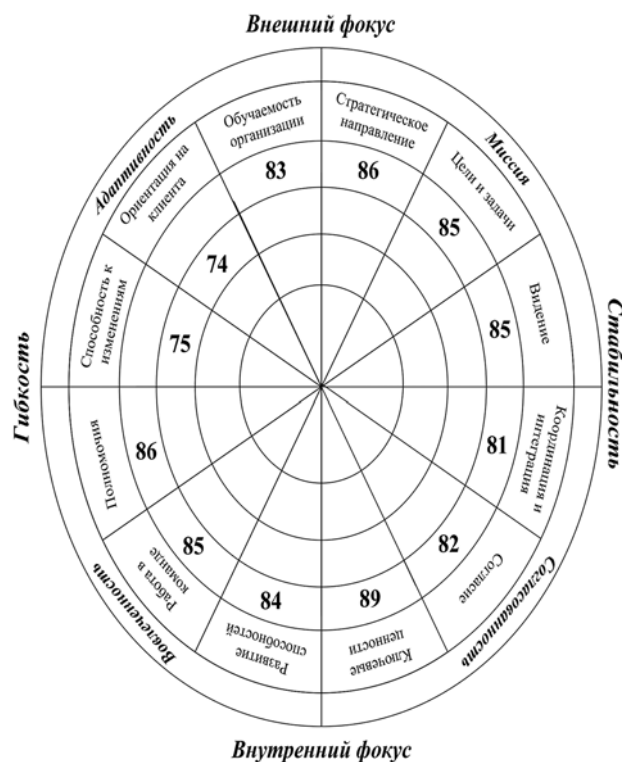


Рис. 1. Профиль организационной культуры частной АС.

4. Широнина Е.М. Современные научные взгляды и подходы к определению организационной культуры и корпоративной культуры // Наука и современность-2011: Сб. материалов

XII международной научно-практической конференции. — Новосибирск, 2011. — С. 172-176.  
5. The Denison Organizational Culture Model // <http://www.denisonconsulting.com/model/organizational-culture>

## REFERENCES

1. Loginova O. Service industry organizational culture management: the functional aspect // Scientific journal of the St. Petersburg National Research University. Series: Economics and Environmental Management. — 2010. — №2. — P. 73-84 (in Russian).
2. Slinkova O.K., Grudistova E.G. Organizational culture management // Bulletin of the South Ural State University. — 2009. — №21. — P. 64-74 (in Russian).
3. Solomanidina T.O., Solomanidin V.G. Staff motivation

- management // Human Resource Management. — 2005. — №7. — P. 128-130. (in Russian).
4. Shironina E.M. Modern scientific views and approaches to the definition of organizational culture and corporate culture // Science and Modern-2011: Digest of materials XII International scientific and practical conference. — Novosibirsk, 2011. — P. 172-176. (in Russian).
5. The Denison Organizational Culture Model // <http://www.denisonconsulting.com/model/organizational-culture>

**Информация об авторах:** Мороз Татьяна Львовна — профессор, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный 100, тел. (3952)465386, e-mail: moroz\_tl@mail.ru; Горбатенкова Анна Сергеевна — аспирант, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, тел. (3952)465386, e-mail: gorbatenkova\_irk@mail.ru  
**Information about the authors:** Moroz Tatiana Lvovna — professor, 664009, Irkutsk, mikrorayon Yubileyniy, 100, phone (3952)465386, e-mail: moroz\_tl@mail.ru; Gorbatenkova Anna Sergeevna — graduate student, 664009, Irkutsk, mikrorayon Yubileyniy, 100, phone (3952)465386, e-mail: gorbatenkova\_irk@mail.ru

© ПЕТРУНЬКО И.Л., СВЕРЛИК И.С., ЧЕРКАСОВА А.А. — 2014  
УДК 616.12-005.4-036.21.865(571.53)

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ПЕРВИЧНАЯ ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2007-2012 ГОДЫ

Ирина Леонидовна Петрунько<sup>1,2</sup>, Ирина Станиславовна Сверлик<sup>1</sup>, Алла Александровна Черкасова<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н. проф. В.В. Шпрах; <sup>2</sup>Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области, руководитель — к.м.н. Л.Г. Гаркуша)

**Резюме.** Представлены данные изучения заболеваемости (на 100 тысяч населения) и первичной инвалидности вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) взрослого населения Иркутской области за 2007 — 2012 гг. (на 10 тыс. населения) (ИППИ). Заболеваемость ИБС в Иркутской области возросла на 55,8%, тогда как в Российской Федерации и Сибирском Федеральном округе она снизилась. Впервые признавались инвалидами вследствие ИБС в Иркутской области в среднем 2200 человек в год. Максимальный ИППИ (16,0) был в 2007 г., в 2012 г. — снижение в 1,75 раза (9,12 на 10 тыс. населения), в большей степени оно зафиксировано у лиц пенсионного возраста (в 1,9 раза), что было связано как с изменением социального законодательства, так и с успешным функционированием сосудистых центров в Иркутской области. В структуре первичной инвалидности по тяжести преобладала третья группа инвалидности.

**Ключевые слова:** первичная инвалидность, заболеваемость, ишемическая болезнь сердца, Иркутская область.

## THE INCIDENCE OF PRIMARY DISABILITY DUE TO ISCHEMIC HEART DISEASE OF THE POPULATION OF IRKUTSK OBLAST FOR 2007 — 2012

I. L. Petrunko<sup>1,2</sup>, I. S. Sverlik<sup>1</sup>, A. A. Cherkasova<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Main Bureau of Medical and Social Examination of the Irkutsk region, Russia)

**Summary.** The data on the study of incidence (per 100 thousand population) and of primary disability due to coronary heart disease CHD) of the adult population of the Irkutsk oblast for 2007-2012 (per 10 thousand population) (IPPI) have been presented. The incidence of CHD in the Irkutsk region increased by 55.8%, whereas in the Russian Federation and the Siberian Federal district it decreased. For the first time in Irkutsk region 2200 people were recognized as disabled due to ischemic heart disease per year. Maximum IPPI (16.0) was in 2007, in 2012 — 1.75 times reduction (9.12 per 10 thousand population), in a greater degree it was revealed in persons of retirement age (1.9 times), that was caused both by changes in social legislation, and with the successful functioning of the cardio-vascular centres in Irkutsk region. In the structure of primary disability on the severity the third group of disability prevailed.

**Key words:** primary disability, morbidity, ischemic heart disease.

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии до настоящего времени занимает ведущее положение во всем мире. Так, по данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. В 2008 г. от ССЗ умерло 17,3 млн человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 млн человек умерло от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 млн человек в результате инсульта [1].

Число впервые признанных инвалидами вследствие ИБС в Российской Федерации (РФ) увеличилось с 220,7

тыс. человек в 2001 г. до 305,7 тыс. человек в 2006 г. Всего за 6 лет инвалидами вследствие ИБС были признаны 1,6 млн человек [2].

Достаточно большое количество работ в последнее десятилетие было посвящено изучению первичной инвалидности вследствие ИБС в различных регионах России и возрастных группах (Н.А. Сергеева (2006) — в Курской области [8]; К.В. Зверев (2007) — у лиц пенсионного возраста в России [3], М.В. Шмыкова (2008) — в г. Москве [10]; Р.М. Хасиева (2010) — в Чеченской республике [9], Н.В. Рыбченко, И.Л. Петрунько (2014) —

у врачей Иркутской области и др. [7]). Авторами были выявлены значительные региональные отличия показателей и динамики инвалидности вследствие ИБС.

В Иркутской области в последние годы заболеваемость ИБС и инвалидность вследствие этого заболевания не достаточно изучены.

**Цель работы:** изучить динамику заболеваемости и первичной инвалидности вследствие ИБС в Иркутской области за последние 6 лет (2007-2012 гг.) в сравнении с показателями Сибирского федерального округа (СФО) и РФ.

### Материалы и методы

Заболеваемость ИБС изучалась на основании данных статистических отчетов Министерства здравоохранения Иркутской области за 2007-2012 гг. в сравнении с показателями РФ и СФО. Анализ первичной инвалидности проводился на основании электронной базы данных статистических талонов лиц, впервые признанных инвалидами за 2007-2012 гг. в Иркутской области вследствие заболеваний, включенных в МКБ-10 в рубрики I20-I25 «ишемическая болезнь сердца».

Рассчитывались интенсивные показатели первичной инвалидности (ИППИ, уровень) на 10 тыс. взрослого населения, а также отдельно для населения пенсионного и трудоспособного возраста.

Данные представлялись в виде относительных и абсолютных величин. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ MS Excel 2003.

### Результаты и обсуждение

В Иркутской области отмечается высокая заболеваемость ИБС, она составила в 2007 г. 574,1; в 2008 г. — 624,6; в 2009 г. — 549,3; в 2010 г. — 489,3; в 2011 г. — 806,1; в 2012 г. — 894,5 на 100 тыс. взрослого населения. Рост по сравнению с 2007 г. составил 55,8%. В РФ также произошло увеличение первичной заболеваемости при ИБС за 2007-2012 гг. на 17,6%. По данным статистических отчетов она была в 2007 г. — 538,5; в 2008 г. — 544,8; в 2009 г. — 570,1; в 2010 г. — 610,0; в 2011 г. — 633,4, в 2012 г. — 633,1 на 100 тыс. взрослого населения. В СФО показатели выше, чем в РФ, но в 2012 г. ниже, чем в Иркутской области: в 2007 г. — 660,4; в 2008 г. — 693,4; в 2009 г. — 678,8; в 2010 г. — 707,1; в 2011 г. — 792,2, в 2012 г. — 805,8 на 100 тыс. взрослого населения. В СФО рост заболеваемости ИБС за анализируемый период зафиксирован на 22,1% (рис. 1). При сравнении данных результатов первичной заболеваемости ИБС в Иркутской области, СФО и РФ отмечен более высокий рост заболеваемости в Иркутской области по сравнению с РФ и СФО (в 3,2 раза по сравнению с РФ и 2,5 раза по сравнению с СФО) (рис. 1).

Другая динамика была первичной инвалидности вследствие ИБС в Иркутской области. Впервые признавались инвалидами (ВПИ) вследствие ИБС за 2007-

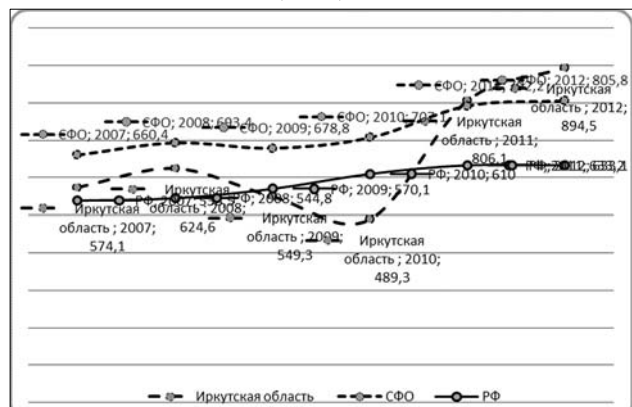


Рис. 1. Первичная заболеваемость ИБС в Иркутской области, СФО и РФ (2007-2012 гг.)

2012 г. от 2983 (в 2007 г.) до 1736 (в 2012 г.) человек, в среднем — 2200 человек в год. Уменьшение в 2012 г. в сравнении с 2007 г. составило 41,8%.

ИППИ вследствие ИБС в Иркутской области за 6 лет в среднем составил 11,5. С 2007 по 2012 г. уровень первичной инвалидности вследствие ИБС снижался с 16,0 до 9,1 на 10 тыс. населения (в 1,75 раза).

Для анализа возрастной структуры инвалидности вследствие ИБС все ВПИ были разделены на две группы: трудоспособного возраста (мужчины до 59 лет и женщины до 54 лет включительно) и пенсионного возраста (мужчины старше 60 лет и женщины старше 55 лет) (табл. 1).

Таблица 1

Структура первичной инвалидности вследствие ишемической болезни сердца по возрастным группам, Иркутская область, 2007-2012 гг. (абс.,%)

Год	Общее число ВПИ	Трудоспособного возраста		Пенсионного возраста	
		абс.	%	абс.	%
2007	2983	874	29,5	2109	70,7
2008	2440	772	31,6	1669	68,4
2009	2200	729	33,1	1471	66,9
2010	1970	804	40,8	1302	66,1
2011	1875	677	36,1	1199	63,9
2012	1736	631	36,3	1104	63,6

В структуре первичной инвалидности вследствие ИБС наибольший удельный вес составляли на протяжении 6 лет инвалиды пенсионного возраста: самая высокая доля их регистрировалась в 2007 г. (70,7%), самая низкая — в 2012 г. (63,6%). Меньшую долю составили инвалиды трудоспособного возраста: от 29,5% в 2007 г. до 36,3% в 2012 г.

Анализируя уровни первичной инвалидности вследствие ИБС в различных возрастных группах установлено, что их динамика как у лиц трудоспособного, так и пенсионного возраста, имеет постоянную тенденцию к снижению. Наибольшее снижение первичной инвалидности вследствие ИБС с 2007 г. отмечено среди граждан пенсионного возраста (рис. 2).

При анализе структуры первичной инвалидности вследствие ИБС по тяжести в зависимости от групп инвалидности установлено, что по сравнению с 2007 г. в 2012 г. доля инвалидов третьей группы возросла с 56,1% до 66,8%. В свою очередь снизилась доля инвалидов более тяжелой второй группы с 43,1% до 32,3%, и с 2010 г. до 2012 г. отмечается уменьшение доли инвалидов первой группы, что свидетельствует об улучшении структуры первичной инвалидности вследствие ИБС (табл. 2).

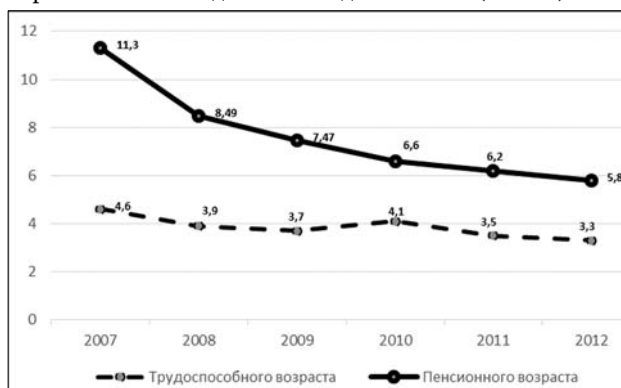


Рис. 2. Уровни первичной инвалидности вследствие ишемической болезни сердца у населения трудоспособного и пенсионного возраста в Иркутской области, 2007-2012 гг. (на 10 тыс. населения).



Таблица 2  
Структура первичной инвалидности вследствие ИБС в Иркутской области по тяжести, 2007-2012 гг. (в %)

Год	Общее число ВПИ	1 группа		2 группа		3 группа	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
2007	2983	21	0,7	1287	43,1	1675	56,1
2008	2440	13	0,5	1049	43	1378	56,5
2009	2200	12	0,5	901	41	1287	58,5
2010	1970	28	1,4	737	37,4	1205	61,1
2011	1875	19	1	661	35,2	1195	63,7
2012	1735	14	0,8	561	32,3	1160	66,8

Эта же тенденция прослеживается и в динамике уровней инвалидности различных групп. В целом по сравнению с 2007 в 2012 г. ИППИ снизился по всем группам инвалидности (рис. 3), что связано с уменьшением первичного выхода на инвалидность граждан вследствие ИБС в Иркутской области на 1248 человек (41,8%).

Таким образом, рост заболеваемости ИБС в Иркутской области в 2007-2012 гг. вероятно связан с улучшением диагностики заболевания, благодаря оснащению медицинских организаций оборудованием по программе модернизации здравоохранения. Снижение показателей первичной инвалидности вследствие ИБС с 2007 г. может быть обусловлено как изменением со-

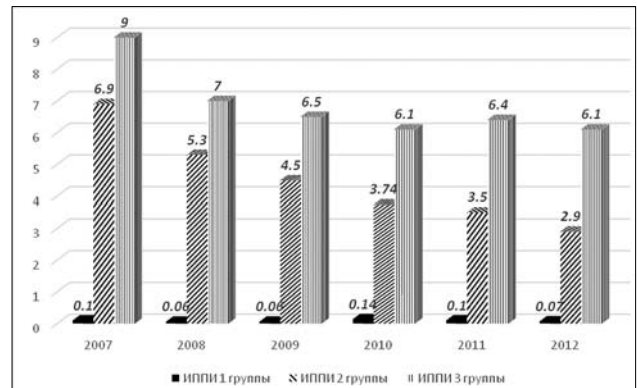


Рис. 3. Уровни первичной инвалидности вследствие ишемической болезни сердца по группам инвалидности, Иркутская область, 2007 — 2012 гг.

циального законодательства, так и успешным функционированием сосудистых центров в Иркутской области, ранним проведением баллонной дилатации и стентирования коронарных артерий, оперативного лечения ИБС, включая аортокоронарное шунтирование [6]. Благодаря этому, отмечается положительная динамика инвалидности по тяжести: снижение доли более тяжелых групп инвалидности и рост впервые признанных инвалидами третьей группы вследствие ИБС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе 2012 г. [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. — URL: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2013/03/new-who-report-reveals-unequal-improvements-in-health-in-europe-and-calls-for-measurement-of-well-being-as-marker-of-progress> (дата обращения 05.05.2014)
2. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы. Ч. III / Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. — М., 2013. — С.71-72.
3. Зверев К.В. Оценка первичной инвалидности вследствие ишемической болезни сердца у лиц пенсионного возраста в Российской Федерации и Москве // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2007. — № 4. — С.42-44.
4. Основные показатели работы лечебно-профилактических учреждений Иркутской области за 2010 г. — Иркутск: Оттиск, 2011. — С.54.
5. Основные показатели работы лечебно-профилактических учреждений Иркутской области за 2012 г. — Иркутск: Оттиск, 2013. — С. 54.

6. Подкаменный В.А., Лиханди Д.И., Желтовский Ю.В. и др. Сравнительные отдаленные результаты коронарного шунтирования «на работающем сердце» у больных ИБС старше 70 лет // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — №6. — С.69-73.
7. Рыбченко Н.В., Петрунько И.Л. Первичная инвалидность вследствие болезней системы кровообращения у врачей Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2014. — №1. — С.81-83.
8. Сергеева Н.А. Характеристика инвалидности, организационно-методические принципы медико-социальной реабилитации инвалидов вследствие ишемической болезни сердца в Курской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
9. Хасиева Р.М. Инвалидность вследствие болезней системы кровообращения в Чеченской республике и особенности медико-социальной реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 25с.
10. Шмыкова М.В. Инвалидность вследствие болезней системы кровообращения у лиц пенсионного возраста и потребности в медико-социальной реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 26 с.

## REFERENCES

1. Health Report in Europe. / WHO. — URL: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2013/03/new-who-report-reveals-unequal-improvements-in-health-in-europe-and-calls-for-measurement-of-well-being-as-marker-of-progress> (05.05.2014)
2. The incidence of the adult population of Russia in 2012. Statistical materials. P. III / Department of Analysis, Forecasting and Innovation Development Health FGBI "Central Research Institute for Public Health," Health Ministry. — Moscow. —2013. — P.71-72.
3. Zverev K.V. Evaluation of primary disability due to ischemic heart disease in senior patients in the Russian Federation and Moscow // Medico-Social Expert Evaluation and Rehabilitation. — 2007. — № 4. — P.42-44.
4. Basic indicators of health care institutions of the Irkutsk region in 2010 year. — Irkutsk : Ottisk, 2011. — P.54.
5. Basic indicators of health care institutions of the Irkutsk region in 2012 year. — Irkutsk: "Ottisk", 2013. —P.54.
6. Podkamenyy V.A., Likhandi D.I., Zheltovskiy U.V., et al.

- The long-term outcome of off-pump coronary bypass surgery in septuagenarians // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) — 2013. — №6 — С.69-73. (in Russian)
7. Rybchenko N.V., Petrunko I.L. Primary disability owing to diseases of blood circulation system in the physicians of Irkutsk region // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). — 2014. — № 1. — P. 81-83. (in Russian)
  8. Sergeeva N. A. Characteristics of disability, organizational and methodological principles of medical and social rehabilitation of the disabled as a result of coronary heart disease in the Kursk region: Authoref. dis. ... cand. of med. Sciences. — Moscow, 2006. — 24 p.
  9. Khasiyev R.M. Disability due to cardiovascular diseases in the Chechen Republic and especially medical and social rehabilitation: Authoref. dis. ... cand. of med. Sciences. — Moscow, 2006. — 25 p.
  10. Shmikova M.V. Disability due to cardiovascular diseases in the elderly and in need of medical and social rehabilitation.: Authoref. dis. ...cand. of med. sciences — Moscow, 2008. — 26 p.

**Информация об авторах:** Сверлик Ирина Станиславовна — ассистент кафедры, 664049, Иркутск, Юбилейный, 100, тел. (3952) 465326, e-mail: issverlik@yandex.ru; Петрунько Ирина Леонидовна — д.м.н., зав.

кафедрой медицинской экспертизы, e-mail: petrunkoirina@mail.ru; Черкасова Алла Александровна — ведущий программист, 664073, Иркутск, ул. Канадзавы, 2, ФКУ «ГБ МСЭ по Иркутской области», тел. (3952) 211799. e-mail: irkmse@mail.ru

**Information About the Authors:** Sverlik Irina S. — assistant of Department of Medical examination of Irkutsk State Medical Academy of the Continuing Education, t 664049, Irkutsk, Anniversary, 100, phone: +7 3952-465326; e-mail: issverlik@yandex.ru; Petrunko Irina L. — Ph.D., MD, DSc, Head Department of Medical examination of Irkutsk State Medical Academy of the Continuing Education, Head VII Main Bureau of Medico-Social Examination of the Irkutsk region, 664049, Irkutsk, Yubileinii, 100, phone: (3952) 465326, e-mail: petrunkoirina@mail.ru; Cherkasova Alla A. — Lead Programmer Main Bureau of Medico-Social Examination of the Irkutsk region, 664049, Irkutsk, Kanadsavy, phone: +7(3952) 211-799. e-mail: irkmse@mail.ru

© ДВОЙНИКОВА Н.А., ВЕРЛАН Н.В., КОЧКИНА Е.О., ОКУНЬ Т.В., КОЛЬЧЕНКО О.И. — 2014  
УДК 615.2/.3:35.078.3

## ТЕХНОЛОГИЯ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Наталья Анатольевна Двойникова<sup>1,2</sup>, Надежда Вадимовна Верлан<sup>1,2</sup>,  
Елена Олеговна Кочкина<sup>2</sup>, Тамара Васильевна Окунь<sup>2</sup>,  
Ольга Ивановна Кольченко<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Верлан; <sup>2</sup>Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области, директор — Т.В. Окунь)

**Резюме.** Проведен анализ работы по выявлению и регистрации осложнений лекарственной терапии на территории Иркутской области. Рассмотрено 742 сообщения о неблагоприятных лекарственных реакциях, направленных специалистами медицинских организаций области в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств. Проведены верификация, анализ и систематизация поступивших сообщений, оценка полноты и качества информации о выявленных побочных эффектах лекарственной терапии. Определены основные проблемы при осуществлении контроля за безопасностью фармакотерапии на региональном уровне.

**Ключевые слова:** мониторинг безопасности, лекарственное средство, побочная реакция.

## THE MONITORING TECHNOLOGY OF DRUG SAFETY IN CLINICAL PRACTICE

N. V. Verlan<sup>1,2</sup>, E. O. Kochkina<sup>2</sup>, N. A. Dvoynikova<sup>1,2</sup>, T. V. Okun<sup>2</sup>, O. I. Kolchenko<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Center of quality control and certification of medicines, Irkutsk region, Russia)

**Summary.** The analysis of work aimed at detecting and recording complications owing to drug therapy on the territory of Irkutsk region was performed. 742 reports of adverse drug reactions sent by the specialists of regional medicinal companies to the Regional center of drug safety monitoring were analyzed. The verification, analysis and systematization of reports, evaluation of completeness and quality of information of detected adverse effects of drug therapy were carried out. The main problems in security monitoring of pharmacotherapy at the regional level have been defined.

**Key words:** safety monitoring, medicinal product, adverse reaction.

Осложнения лекарственной терапии являются актуальной проблемой современной медицины в связи с нарастающим потоком новых медикаментов и увеличением числа неблагоприятных побочных реакций (НПР), развивающихся на фоне лечения. Контроль за безопасностью фармакотерапии дает возможность минимизировать риск развития осложнений при применении лекарственных средств (ЛС). Решение проблемы безопасного применения лекарств предусматривает, в том числе, максимальную активизацию работы по выявлению и регистрации НПР в медицинских организациях различного профиля. Информация о выявленных побочных действиях предоставляется в регуляторные органы в установленном порядке, который определяется соответствующими нормативными документами.

**Цель:** оценить работу по выявлению проблем лекарственной терапии и мониторингу безопасности ЛС на территории Иркутской области.

### Материалы и методы

Проведен анализ работы Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области (РЦМБЛС), функционирующего на базе ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области».

Метод спонтанных сообщений является основным в работе по выявлению осложнений лекарственной те-

рапии. Для учета НПР используется специальная форма-извещение, которая в случае развития неблагоприятной реакции заполняется и направляется (по факсу или электронной почте) в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств. Извещение содержит следующую информацию: о специалисте, направившем сообщение; о пациенте (возраст, пол, наличие аллергии и др.); о подозреваемом лекарственном препарате; обо всех других медикаментах, принимаемых пациентом; о неблагоприятной побочной реакции (симптомы, время появления, предпринятые меры, исход, критерий серьезности); другие сведения (данные анамнеза, сопутствующая патология, результаты лабораторных и инструментальных видов исследования и др.).

Проанализировано 742 извещения о НПР, выявленных при проведении фармакотерапии в медицинских организациях Иркутской области.

Все полученные сообщения подвергались верификации и анализу. Проводилась оценка полноты и качества заполнения формы-извещения. При необходимости для уточнения информации о подозреваемом лекарственном препарате, пациенте, исходе НПР и др. осуществлялась связь с лицом, направившем сообщение, или с ответственным по вопросам безопасности фармакотерапии медицинской организации, где была выявлена нежелательная реакция. Соблюдались конфиденциальность полученных данных.

В соответствии с рекомендациями Росздравнадзора для оценки степени достоверности взаимосвязи «лекарство — НПР» использовалась классификация ВОЗ и шкала Наранжо [4].

Проанализирована работа по осуществлению мониторинга безопасности лекарственных средств в медицинских организациях Иркутской области. Установлены основные факторы, влияющие на активность специалистов, которые непосредственно занимаются выявлением и регистрацией осложнений лекарственной терапии.

Проведена оценка рационального применения ЛС, в том числе лекарственных взаимодействий, назначений препаратов не по зарегистрированным показаниям. Рассмотрены случаи отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта ЛС.

#### Результаты и обсуждение

В настоящее время основным в работе служб контроля безопасности лекарственной терапии является метод спонтанных сообщений, в основе которого лежит добровольное или регламентированное законом предоставление информации о выявленной НПР регуляторным органам [1,5]. На основе полученных спонтанных сообщений формируется единая база данных о подозреваемых побочных реакциях ЛС, строятся предположения, которые далее уточняются в специальных исследованиях.

С целью регистрации всех сообщений об осложнениях фармакотерапии, выявленных на территории Российской Федерации, в 2009 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития был создан «Реестр сообщений о нежелательных реакциях», который связан с другими информационными ресурсами Росздравнадзора. Сведения о выявленных НПР вносятся путем заполнения карты-извещения в Реестре в режиме *on line* на сайте Росздравнадзора [2, 3].

На сегодняшний день врачи и провизоры на территории Иркутской области проинформированы о необходимости предоставления сведений о выявленных НПР и порядке их регистрации [5]. Сотрудники медицинских организаций, ответственные за вопросы безопасности фармакотерапии, взаимодействуют с клиническими фармакологами РЦМБЛС, который был организован на базе ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области» в 2009 г. Одной из основных задач центра является оказание консультативной помощи специалистам медицинских организаций области в работе по выявлению и регистрации НПР.

В течение последних трех лет отмечается значительная активизация работы врачей и фармацевтов по сбору информации о нежелательных реакциях ЛС.

В 2009 г. специалистами медицинских организаций области в РЦМБЛС было направлено 25 сообщений о нежелательных реакциях (из них серьезных НПР — 15), в 2010 г. — 115 (из них серьезных НПР — 59), в 2011 г. — 148 (из них серьезных НПР — 62), в 2012 г. — 192 (из них серьезных НПР — 76), в 2013 г. — 262 (из них серьезных НПР — 107) (рис. 1).

При изучении поступивших в 2013 г. сообщений о НПР выявлено, что наиболее часто регистрируются нежелательные реакции на ЛС следующих групп: антибактериальные, противосудорожные препараты, бронхолитики, средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему, противоопухолевые (табл. 1).

Как и в прежние годы, лидирующее место среди групп медикаментов, наиболее часто вызывающих НПР, занимают антибактериальные препараты. Большая часть сообщений регистрировалась на антибиотики цефалоспоринового и фторхинолонового ряда.

Важным этапом анализа поступающих сообщений о НПР является оценка взаимосвязи между побочной реакцией и ЛС. Для определения степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) «лекар-

Таблица 1

Группы лекарственных средств, вызвавшие НПР в 2013 году

Группы лекарственных препаратов	Количество сообщений (%)
Антибактериальные	29,7
Бронхолитики	19,4
Противосудорожные	10,7
Влияющие на сердечно-сосудистую систему	10,3
Противоопухолевые	10,2
Интерфероны	6,1
Цитостатики	6,1
Влияющие на гемостаз	4,2
Прочие	9,4

ство — НПР» используются методы, рекомендованные Федеральным центром мониторинга безопасности лекарственных средств [1,4].

Нежелательные реакции, зарегистрированные в 2013 г., по степени достоверности ПСС «лекарство — НПР» распределились следующим образом: 1) вероятные — 108, 2) возможные — 75, 3) сомнительные — 37, 4) определенные — 42.

При рассмотрении исходов зарегистрированных побочных реакций получены следующие результаты: 1) выздоровление без последствий — 84, 2) улучшение состояния — 122, 3) состояние без изменений — 11, 4) констатация факта не проводилась — 45.

В 2013 г. специалистами РЦМБЛС проводился анализ лекарственного взаимодействия при одновременном применении 2 и более ЛС (всего 304 клинических случая), а также назначений в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата (всего 267 случаев). Проведено 299 консультаций по лекарственным взаимодействиям. В 22 клинических наблюдениях причиной НПР стали нерациональные комбинации ЛС. В 2013 г. было зарегистрировано 43 случая отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного препарата. Неэффективность терапии, как правило, наблюдалась при применении гипотензивных, противосудорожных, бронхолитических и противоопухолевых лекарственных средств.

Нежелательные реакции и случаи терапевтической неэффективности ЛС главным образом регистрировались у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) — в 45 % случаев. Для данной категории пациентов характерно злоупотребление лекарственными препаратами, самолечение, прием ЛС в течение длительного срока, необоснованная приверженность к некоторым лекарствам и одновременное употребление нескольких медикаментов. Высокая вероятность полипрагмазии, а так же повышение чувствительности к лекарственным препаратам в пожилом возрасте увеличивает риск развития НПР у пациентов данной возрастной группы.

Нежелательные реакции на ЛС у женщин регистрировались в 1,3 раза чаще, нежели у мужчин.

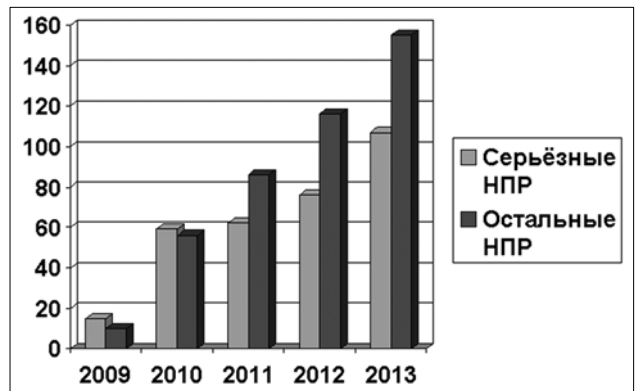


Рис. 1. Распределение НПР по критерию серьезности.

В 2013 г. осуществлялся мониторинг качества медикаментов, ввозимых на территорию Иркутской области. При проверке лекарственных препаратов в ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области» в 2013 г. получены следующие результаты:

1. Всего проверено — 211 (забраковано — 51);
2. Изъято в качестве сомнения серий фальсифицированных препаратов — 8 (забраковано — 1);
3. Изъято в качестве сомнения серий забракованных препаратов — 143 (забраковано — 20);
4. Изъято серий с проведением анализа на территории по письмам Росздравнадзора — 60 (забраковано — 30);
5. Изъято серий без проведения анализа на территории по письмам

Росздравнадзора — 199 (забраковано — 199).

Информация о фальсифицированных и забракованных ЛС доводится до врачей медицинских организаций Иркутской области ежемесячно.

Специалистами РЦМБЛС и ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области» ведется работа с потребителями по вопросам качества медикаментов по телефону «горячей линии». В 2013 г. зарегистрировано 30 обращений от потребителей. По всем случаям были приняты соответствующие меры, при необходимости проводилась экспертиза качества ЛС.

На сегодняшний день мониторингом безопасности лекарственных средств занимаются врачи и провизоры 43 медицинских организации Иркутской области (67% от зарегистрированных). Но работа по сбору информации об осложнениях фармакотерапии в некоторых учреждениях здравоохранения ведется не достаточно эффективно.

Специалистами РЦМБЛС был проведен опрос 548 врачей, в ходе которого установлено, что только 3% респондентов заполняют карты извещения о НПР, 30% из них вообще не знают, кому сообщать о выявленных побочных реакциях на назначение лекарств. Остальные делятся подобной информацией в основном с коллегами по работе (50%), а также сообщают администрации

медицинской организации (10%), 20% из них представляют сведения специалистам больничных аптек.

Большое число факторов играет роль в развитии нежелательных реакций при применении ЛС. Особенности фармакологического действия самого лекарственного препарата, применяемого в терапевтических дозах, не всегда определяют клинику и тяжесть НПР. Во многом невозможность четкой идентификации осложнений лекарственной терапии объясняется трудностями дифференциации их от симптомов заболевания, по поводу которого назначаются лекарственные препараты, или клинических проявлений сопутствующей (фоновой) патологии. Относительно легко, например, диагностируются токсико-аллергические лекарственные реакции с локализацией на коже и слизистых оболочках. В тоже время реакции с системными проявлениями сложно отличить от самостоятельных заболеваний различных органов. Трудно диагностировать побочные эффекты, которые проявляются через длительное время после отмены ЛС, ставших причиной данных осложнений. Кроме того, работа по профилактике и своевременному выявлению нежелательных лекарственных реакций осложняется тем, что на сегодняшний день нет взаимного обмена информацией между врачом и провизором.

Регистрация всех случаев НПР позволяет свести к минимуму риск развития осложнений при назначении фармакотерапии. При принятии решения о назначении лекарственного средства необходима оценка соотношения пользы/риска, которое зависит не только от характеристик конкретного лекарственного препарата, но и от показаний, по которому он применяется, а также наличия или отсутствия на рынке альтернативных медикаментов. Соотношение польза/риск оценивается на основании информации, имеющейся на момент принятия решения.

Система мониторинга безопасности лекарственной терапии должна быть инструментом в работе всех специалистов лечебного профиля. Совершенствование модели обеспечения и контроля качества ЛС на региональном уровне, позволит минимизировать риск осложнений фармакотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В., Лепакхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Эксмо, 2008. — 256 с.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., и др. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: рук-во для практикующих врачей. — М.: Бионика, 2002. — 368 с.
3. Глаголев С.В., Поливанов В.А., Чижова Д.А., Горелов К.В. Мониторинг безопасности лекарственных средств: состояние и перспективы //

Вестник Росздравнадзора. — 2013. — №4. — С.17-20.

4. Хубиева М.Ю., Юргель Н.В., Лепакхин В.К. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная побочная реакция — лекарственное средство»: Методические рекомендации. — М., 2008. — 14 с.

5. Юргель Н.В., Хубиева М.Ю., Глаголев С.В., Маликова А.В. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями: Методические рекомендации. — М., 2009. — 22 с.

## REFERENCES

1. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Drugs. Adverse drug reactions and safety control* — 2<sup>nd</sup> ed., revised. — Moscow: Eksmo. — 2008. — 256 p. (in Russian)
2. Belousov Y.B., Leonova M.V., Belousov D.Y., Vyalkov A.I., et al. *Clinical pharmacology and rational pharmacotherapy basis: guideline for practicing physicians*. — Moscow: Bionika. — 2002. — 368 p. (in Russian)
3. Glagolev S.V., Polivanov V.A., Chizhova D.A., Gorelov K.V. *Monitoring of drug safety: status and future* // *Vestnik*

Roszdraznadzora. — 2013. — № 4. — P. 17-20 (in Russian)

4. Hubieva M.Y., Yurgel N.V., Lepakhin V.K. *Evaluation of confidence degree in causal relationship «adverse drug reaction — medicinal product»*. Guidelines /Moscow: 2008. — 14 p. (in Russian)

5. Yurgel N.V., Hubieva M.Y., Glagolev S.V., Malikova A.V. *Algorithm of interaction between pharmacovigilance system participants in identifying and working with spontaneous reports*. Guidelines. — Moscow: 2009. — 22 p. (in Russian)

**Информация об авторах:** Верлан Надежда Вадимовна — заведующий кафедрой, руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств, д.м.н., профессор, 664049, Иркутск, Юбилейный-100, тел. (3952) 465326; Двойникова Наталья Анатольевна — ассистент; Кочкина Елена Олеговна — клинический фармаколог, 664040, Иркутск, Тухачевского-3; тел.: (3952) 448952, e-mail: rcmbles@mail.ru; Окунь Тамара Васильевна — директор, e-mail: pgg@cskkl.irkutsk.ru; Кольченко Ольга Ивановна — заместитель директора.

**Information About the Authors:** Verlan Nadezhda Vadimovna — Head of Department, Head of Regional Monitoring Centre for Drug Safety, professor, 664049, Irkutsk, Jubileyny-100, ph.: (3952) 465326; Dvoynikova Natalia Anatolyevna — assistant; Kochkina Elena Olegovna — clinical pharmacology, 664040, Irkutsk, Tukhachevskogo-3; ph.: (3952) 448952, e-mail: rcmbles@mail.ru; Okun Tamara Vasilyevna — director, e-mail: pgg@cskkl.irkutsk.ru; Kolchenko Olga Ivanovna — deputy director.

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

О ИВАНОВА Л.А., ЗАДАРНОВСКАЯ Г.Л., ФРОЛОВА К.А., ШАЕВИЧ А.С., ТУАЕВА Е.Е. — 2014  
УДК: 616.89-008.1-056.83

### К ВОПРОСУ ОБ ОСТРЫХ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХОЗАХ У ЛИЦ, СКЛОННЫХ К УПОТРЕБЛЕНИЮ НЕИНЪЕКЦИОННЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Людмила Александровна Иванова<sup>1</sup>, Галина Леонидовна Задарновская<sup>2</sup>, Екатерина Аркадьевна Фролова<sup>2</sup>,  
Александр Соломонович Шаевич<sup>2</sup>, Екатерина Евгеньевна Туаева<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В.Шпрах, кафедра психиатрии и наркологии, зав. — д.м.н., проф. А.С. Бобров; <sup>2</sup>Иркутская областная клиническая психиатрическая больница №1, гл. врач — А.Н. Савиченко)

**Резюме.** Изучены острые эндогенные психозы у лиц, склонных к употреблению неинъекционных наркотических средств. Выделены психозы с длительностью до 1 месяца с мономорфной (истинный и псевдогаллюцинаторный варианты вербального галлюциноза) и полиморфной клинической картиной (вербальный галлюциноз, идеаторный вариант психического автоматизма, бред символического значения), в обоих случаях — на фоне выраженных аффективных расстройств. Психозы длительностью течения более 1 месяца характеризуются аффектом в виде депрессии, смешанной депрессии или мании и значительным синдромологическим полиморфизмом продуктивной симптоматики.

**Ключевые слова:** острые эндогенные психозы, психоактивные вещества (ПАВ).

### ON THE ACUTE ENDOGENOUS PSYCHOSES IN PEOPLE PRONE TO USE OF NON-INJECTING PSYCHO-ACTIVE SUBSTANCE

L.A. Ivanova<sup>1</sup>, G.L. Zadarnovskaya<sup>2</sup>, C.A. Frolova<sup>2</sup>, A.S. Shaevich<sup>2</sup>, E.E. Tuayeva<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk Regional Clinical Psychiatric Hospital №1, Russia)

**Summary.** Studied acute endogenous psychoses in individuals who are prone to non-injection drug use. The acute endogenous psychoses with duration to 1 month with monomorphic (true and pseudogalucination variant of verbal hallucinosis) and polymorphic clinical picture (verbal hallucinosis, ideational variant of psychic automatism, delirium of symbolic meaning) have been defined. The psychosis lasting for more than 1 month are characterized with an affect in the form of depression, mixed mania and depression or significant syndromological polymorphism of productive symptomatology.

**Key words:** acute endogenous psychoses, psychoactive substances.

В группу психических и поведенческих расстройств вследствие употребления психоактивных веществ (ПАВ) входят расстройства, тяжесть которых варьирует от неосложненного опьянения до выраженных психотических расстройств и деменции [4]. При употреблении ПАВ выделены транзиторные психотические расстройства в структуре острой интоксикации; протрагированные психотические расстройства — возникающие в опьянении и за его пределами [2]. К острым психотическим расстройствам при употреблении ПАВ отнесены делирий, галлюцинаторно-параноидные психозы, сумеречные состояния с длительностью в пределах 1 недели [1,5,6,7]. Таким образом, употребление ПАВ, особенно относящиеся к группе каннабиоидов, является фактором риска развития психотической симптоматики [8,9].

У пациентов с психозами, вызванными применением наркотических веществ, получаемых из конопли и амфетамин-индуцированными психозами восьмилетний кумулятивный риск приобретения диагноза расстройства шизофренического спектра составил соответственно 46% и 30%, напротив, риск развития шизофрении впоследствии психозов, индуцированных алкоголем, составил только 5%. В большинстве случаев диагностика шизофренического расстройства очевидной в течение первых трех лет наблюдения, особенно, при психозах, вызванных применением наркотических веществ из конопли [10]. Шизофрению с коморбидной наркологической патологией отличает более выраженная прогрессивность: увеличение частоты обострений, сопутствующие употреблению ПАВ инфекционные и соматические заболевания, агрессивное и аутоагрессивное поведение, а также несоблюдение режима приема поддерживающей терапии. Приступы характеризуются резистентностью к психофармакотерапии; предпочтительна терапия антипсихотиками второго поколения, в связи с худшей переносимостью традиционных антипсихотиков [3].

**Цель работы:** изучение особенностей острых эндогенных психозов у контингента лиц со склонностью к употреблению неинъекционных психоактивных веществ.

**Материалы и методы**

Изучена группа пациентов мужского пола (n=12) со склонностью к употреблению неинъекционных психоактивных средств. Критериями включения явились острые психотические расстройства (по МКБ-10) [4], наличие в анамнезе (в том числе непосредственно предшествующему острому психозу) употребления неинъекционных наркотических средств. Возраст острог актуального психотического расстройства с первым порядковым номером психоза составил 24,6±4,1 года. Все больные находились на лечении в общем отделении ИОКПБ №1. Средняя длительность пребывания в стационаре была равна 46,9±5,4 дней. Исследование выполнено с соблюдением всех стандартных предписаний в отношении информированности пациента, согласованной с Комиссией по этике (протокол №6 от 24.11.2011 г.). Методы исследования — клинико-психопатологический, клинико-анамнестический, клинико-психологический, инструментальные методы исследования (ЭЭГ, Эхо-ЭГ), данные неврологического осмотра.

Все больные выражали добровольное информированное согласие на представление своих данных для научного исследования.

Использовалась описательная статистика — абсолютные и относительные величины, расчёт средних и стандартных их ошибок.

### Результаты и обсуждение

Психопатологическая наследственность среди родственников первой степени родства выявлена у 91,7% пациентов. По линии матери (63,6%) это было бытовое

пьянство, диагностированная стационарно шизофрения либо необычная религиозность; по линии отца (50%) — алкоголизм, странности в поведении (постоянный поиск «смысла жизни») в сочетании социальной бездеятельностью, паранойяльные черты в поведении. Отягощенность по линии отца и матери отмечена в 16,7% случаев, к примеру, мать — «любительница ночного образа жизни», склонна к употреблению алкоголя и легких наркотиков и религиозным сдвигом мировоззрения после 40 лет, отец склонен к частому употреблению алкоголя либо с алкогольной зависимостью, мать — с религиозными убеждениями. Большинство (83,4%) родителей пациентов являлись служащими, ряд из них занимали руководящие должности по своей специальности.

К моменту возникновения острого психотического расстройства больные успевали получить высшее, незаконченное высшее образование, либо являлись студентами первого, четвертого курса вузов (66,7%).

Выделены два этапа формирования зависимости от неинъекционных наркотических средств. Начальное употребление препаратов конопли (гашиш, анаша) в подростковом возрасте (16,2±3,7 лет) и последующий этап со значительным расширением перечня употребления неинъекционных психоактивных веществ («Спайсы», «Зухра», «SPIID», «JWH», «Чарльз»). Отмечены три возможных темпа наркотизации. Это перемежающийся темп, когда употребление ПАВ чередуется с ремиссиями, в течение которых пациенты, к примеру, служат в армии, работают на ответственной стройке под контролем родственника, либо возможно прекращение наркотизации в период гипомании (чрезмерная общительность, успехи в учебе, лидирующее положение среди сверстников в классе гимназии). Постоянное употребление ПАВ характеризуется особой интенсивностью наркотизации перед началом острого психотического расстройства. В случае так называемого «рваного» типа употребления наркотика возможен прием ПАВ каждый день, один раз в неделю или перерыв в их употреблении. Особенным является единичность привлечения больных к ответственности за хранение наркотика (8,3%) либо уголовное преследование/ административное воздействие за участие в краже (16,7%).

У подавляющего большинства пациентов выявлен prodromальный или инициальный этап (91,7%), предшествующий острому психотическому расстройству. Последний был представлен единичной, чаще рекуррентной депрессией, реже биполярным аффективным расстройством. Проявления негативной симптоматики (в том числе нарушение ролевого поведения, овладевающие интересы) в ряде случаев отмечались за несколько месяцев до начала психоза. В двух наблюдениях (16,7%) до начала острого психотического расстройства возникали эпизоды психотической симптоматики на высоте наркотического опьянения («голоса» что-то болтают между собой) либо в период абстиненции («слышу голоса, но их не вижу»).

Структура острого психотического расстройства складывалась из доминирующего аффекта (депрессивный или маниакальный), продуктивная психопатологическая симптоматика укладывалась в шизофренические симптомы перечня F20 МКБ-10. В зависимости от длительности острого психотического расстройства и степени синдромологического полиморфизма пациенты распределены на две основные группы. Острые и транзиторные психотические расстройства длительностью до 1 месяца диагностированы у 41,7% (n=5); в 58,3% (n=7) длительность психоза была от 2,5 месяцев и больше.

Среди пациентов с острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофренического аффективного компонента приступа на высоте психоза представлен тревожно-депрессивным аффектом или смешанной депрессией (гипотимия в сочетании с активной жесткостью и желанием пациента выговориться). Продуктивная симптоматика складывалась из

бреда символического значения («голуби полетели, значит я добрый»); воздействия («меня зеркалят, зеркало забирает мою энергию»), интеллектуального бреда воображения (больной «все может», в том числе излечить чужую болезнь), псевдогаллюциноза («внутренний голос приказывает»), интровертированного идеаторного варианта синдрома Кандинского-Клерамбо (пациент «слышит» то, что про него думают окружающие), сенестопатий («ком в животе, вертится как что-то горячее»). На выходе из психоза возникает постпсихотическая депрессия либо смешанная депрессия (гипотимия с отсутствием желания к какой-либо деятельности на фоне ускоренного течения ассоциаций и речевого напора).

Среди пациентов с острым психотическим расстройством с мономорфной клинической картиной приступ протекал на фоне депрессии или смешанной депрессии. Продуктивные синдромы исчерпывались истинным вербальным галлюцинозом (истинный или псевдогаллюцинозный его варианты) с характерным содержанием голосов (обсуждают поведение больного, угрожают расправой, дают советы). Выход из психотического состояния в кратковременную постпсихотическую депрессию.

Острые приступы с длительностью заболевания от 2,5 месяцев и более были представлены депрессией, смешанной депрессией либо маниакальным аффектом (в том числе долги, кредиты, нерациональная трата денег). Продуктивная симптоматика в течение одного приступа могла включать как истинный вербальный галлюциноз, так и псевдогаллюциноз; интровертированный идеаторный вариант психического автоматизма («способен к передаче своих мыслей и знанию мыслей других»), эпизод наглядно-образного бреда воображения («мир в опасности, угроза третьей термоядерной войны» с ощущением «все как в кино»), бред интеллектуального воображения (больной «выдающаяся личность, мировой энергетический донор, из него сосут энергию все страны мира»), бред символического значения (больной избавляется от всех личных вещей черного цвета, а также документов, где есть цифра 666, так как это «цвет и цифра дьявола»). В единичном наблюдении в дебюте приступа имела место мизомания с последующим присоединением идеаторного варианта психического автоматизма и бреда воздействия. Аффективный компонент на выходе из психоза определялся постпсихотической депрессией или смешанной депрессией.

Рецидивирующий тип течения психотических расстройств диагностирован у 33,3% пациентов. Пациенты с первым порядковым номером приступа находились на лечении в других лечебных учреждениях области либо в Москве. В одном из этих наблюдений отмечено нарастание полиморфизма симптоматики. Так, первый порядковый номер приступа исчерпывался интеллектуальным бредом воображения («дар целителя»). В межгоспитальном периоде имела место депрессия с бессонницей, угрюмостью, прекращением общения с друзьями, которая сменилась гипоманией (пациент испытывал прилив сил, желание общаться) с прекращением наркотизации. Второй порядковый номер приступа был представлен вербальным псевдогаллюцинозом, интровертированным идеаторным вариантом синдрома психического автоматизма («знал, что о нем думают» и в то же время обладал «даром целительства») на фоне смешанной депрессии. В другом наблюдении была отмечена смена первоначального острого приступа более длительным по срокам психозом. Первый порядковый номер приступа исчерпывался депрессивно-галлюцинозным синдромом. Второй порядковый номер приступа с длительностью психоза 2,5 месяца характеризовался депрессивным аффектом, истинным вербальным галлюцинозом, идеаторным вариантом симптома психического автоматизма («мысли текут перед глазами, телепатическая связь с дочерью»), эпизодической кататонической симптоматикой. В третьем наблюдении отмечено повторное рецидивирование с сохранением дли-

тельности психоза более одного месяца. Продуктивная симптоматика первого порядкового номера включала бред интеллектуального воображения (большой «супермен, суперчеловек века, может предсказывать будущее»). В межприступный период у пациента возникают особые интересы — «следует ограничиться минимальными благами, главное духовность». Пациент строит в лесу шалаш из веток, обтягивает его пленкой, живет в нем в летний период времени. На момент второго порядкового номера приступа фон настроения приподнят, речевой напор, весь день находился в движении, пытался руководить беседой с врачом, выступал в роли «учителя». Продуктивная симптоматика складывалась из бреда интеллектуального воображения («он — выдающаяся личность, мировой энергетический донор, из него сосут энергию все страны мира») бреда символического значения («фигура из трех пальцев означает, то что мы посылаем одно, а возвращается в 4 раза больше»), эпизода ориентированного онейроида (общение с марсианами, инопланетянами).

В случае затухающего типа рецидивирования со значительным облегчением тяжести психотического состояния, к примеру, первый порядковый номер приступа имеет депрессивно-галлюцинаторно-бредовую структуру с кататоническими включениями. Пациент проходил лечение в одной из психиатрических больниц Москвы, психофармакотерапия была дополнена несколькими сеансами электросудорожной терапии. В межгоспитальный период (весна-осень, начало зимы) возникают сезонные депрессивные состояния (утрата интереса к окружающему, ангедония), которые летом сменяются гипоманией (пациент работает, создает свои сайты и программные обеспечения, помогает отцу — владельцу индивидуального предприятия). Психотическая симптоматика рецидивирующего приступа включала острый вербальный галлюциноз, отдельные проявления синдрома психического автоматизма на фоне депрессивного аффекта. В межгоспитальный период вновь возникает гипомания, пациент проявляет интерес к сайтам с религиозной тематикой, ищет информацию о квантовом переходе в другие измерения, далее увлекается буддизмом, отказывается от мясной пищи. В период третьего приступа на фоне смешанной депрессии возникает вербальный галлюциноз скорее по типу функционального (слышит «голос демона» в лае собаки). Выход из приступа в постпсихотическую смешанную депрессию (фон настроения снижен, соматические признаки депрессии и в тоже время ускоренное течение ассоциаций, речевой напор).

Согласно данным экспериментально-психологического исследования у пациентов со склонностью к употреблению неинъекционных ПАВ и острыми психотическими расстройствами зарегистрированы признаки качественных искажений мыслительной деятельности (91,7%); снижение, как продуктивности психических процессов, так и мотивационного и критического компонентов мыслительной деятельности (соответственно по 33,3%); отдельные признаки нарушений органического характера (8,3%). По данным ЭЭГ-исследований выявлены умеренно-выраженные изменения (66,7%); дисфункция срединно-стволовых структур (58,3%); выраженные диффузные изменения с наличием дезорганизации биоэлектрической активности (25%); умеренные фокальные изменения (33,3%). Эхо-ЭГ исследование выявило увеличение размеров 3-его желудочка до 7-10 мм (58,3%); незначительное увеличение количества дополнительных эхо-сигналов с двух сторон (41,5%); пульсацию латеральных эхо-сигналов (25%); латеральное смещение срединного эхо от перегородки (8,3%). По данным неврологического осмотра диагностирована резидуальная энцефалопатия, миелопатия (41,7%); проявления вегето-сосудистой дистонии (25%); токсическая полинейропатия (8,3%).

Таким образом, среди лиц со склонностью к неинъекционному употреблению наркотических средств и острыми психотическими расстройствами, выделены психозы длительностью до 1 месяца с мономорфной клинической картиной в виде вербального галлюциноза (истинный и псевдогаллюцинаторный варианты), психозы длительностью до 1 месяца с полиморфной клинической картиной (вербальный галлюциноз, идеаторный вариант психического автоматизма, бред символического значения) в обоих случаях на фоне аффекта депрессии или смешанной депрессии. Психозы длительностью более 1 месяца протекали с доминирующим аффектом в виде депрессии, смешанной депрессии или мании и отличалась значительным синдромологическим полиморфизмом в структуре приступа. Примечательным является и наличие продрома у пациентов с длительностью острого психоза до 1 месяца или более в виде аффективной симптоматики. Все это предполагает проведение дифференциальной диагностики с отнесением части приведенных наблюдений к параноидной шизофрении с манифестным приступом шизоаффективной структуры, другой — к шизоаффективному расстройству. Для окончательного суждения о диагнозе необходимы данные катанестического наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гофман А.Г. Клиническая наркология. — М.: Медицина, 2003. — 214с.
2. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Клименко Т.В. и др. Злоупотребление психоактивными веществами (общая и судебно-психиатрическая практика) — М.: ГНЦ им. В.П. Сербского, 2003. — 300с.
3. Иванов М.В., Шипилин М.Ю., Янушко М.Г. Шизофрения и употребление психоактивных веществ: подходы к диагностике и выбору антипсихотической терапии // Фарматека. — 2013. — №4-13. — С. 34-38.
4. МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (клинические описания и указания по диагностике). — СПб.: Оверлейд, 1994. — 300с.
5. Пятницкая И.Н. Наркомания. — М.: Медицина, 1994. — 542с.

6. Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г. Подростковая наркология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2002. — 256с.
7. Руководство по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. — 2-е изд., испр., доп. и расш. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 944 с.
8. Fergusson D.M. Cannabian psychosis Accumulating evidence //Addiction. — 2004. — Vol.99. — N 10. — P.1351-1352.
9. Fergusson D.M., Boden J.M., Horwood L.J. Cannabis use and other illicit drug use. Testing the cannabis gateway hypothesis // Addiction. — 2006. — Vol. 101. — N4. — P. 556-569.
10. Niemi-Pynttari J.A., Sund R., Putkonen H. Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finishing patient cases // J. Clin. Psychiatry. — 2013. — Vol. 74(1). — P.94-95.

## REFERENCES

1. Hofmann A.G. Clinical drug and alcohol abuse — Moscow: Meditsina, 2003. — 214 p. (in Russian)
2. Dmitrieva T.B., Igonin A.L., Klimenko T.V. et al. Substance abuse (general and forensic psychiatric practice) — Moscow: GNT im. V.P. Serbskogo, 2003. — 300p. (in Russian)
3. Ivanov M.V., Shipilin M.Y., Yanushko M.G. Schizophrenia

- and substance use: approaches to diagnosis and choice of antipsychotic treatment // Farmateka. — 2013. — №4-13. — P. 34-38. (in Russian)
4. ICD-10 Classification of Mental and behavioral disorders (clinical descriptions and guidelines for diagnosis) / St. Petersburg: Overlayd, 1994. — 300 p. (in Russian)

5. Pyatnitska I.N. Addiction / M.: Medicine. — 1994. — 542p. (in Russian)  
 6. Pyatnitska I.N., Naydenov N.G. Teenage drug and alcohol abuse: a guide for physicians / M.: Medicine, 2002. — 256p. (in Russian)  
 7. Guidelines for Addiction / Ed. N.N. Ivanets. — 2nd ed. — Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo, 2008. — 944 p. (in Russian)  
 8. Fergusson D.M. Cannabian psychosis Accumulating evidence

//Addiction. — 2004. — Vol. 99. — N10. — P. 1351-1352.

9. Fergusson D.M., Boden J.M., Horwood L.J. Cannabis use and other illicit drug use. Testing the cannabis gateway hypothesis // Addiction. — 2006. — Vol. 101. — N4. — P. 556-569.

10. Niemi-Pynttari J.A., Sund R., Putkonen H. Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finishing patient cases // J. Clin. Psychiatry. — 2013. — Vol. 74(1). — P. 94-95.

**Информация об авторах:** Иванова Людмила Александровна — ассистент, к.м.н., 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, тел. 8 (3952) 763-857, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru; Задарновская Галина Леонидовна — заведующая общим отделением №2 ИОКПБ №1, 664079, Иркутск, м/р Юбилейный 11а, тел. (3952) 763857, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru; Фролова Катерина Аркадьевна — врач-психиатр ИОКПБ №1, 664079, Иркутск, м/р Юбилейный 11а, тел. 8(3952) 763-857, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru; Шаевич Александр Соломонович — врач-психиатр ИОКПБ №1, 664079, Иркутск, м/р Юбилейный 11а, тел. 8(3952)763-857, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru; Туаева Екатерина Евгеньевна — интерн кафедры психиатрии и наркологии ИГМАПО, 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, тел. 8 (3952) 763-857, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru

**Information about the Authors:** Ivanova Lyudmila, assistant, PhD, 664079, Irkutsk, Jubileiny, 100, tel. 8 (3952) 763-857, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru; Zadarnovskaya Galina — head of Department general №2, 664079, Irkutsk, Jubileiny 11a, tel. 8 (3952) 763-857, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru; Frolova Katerina — psychiatrist, 664079, Irkutsk, Jubileiny 11a, tel. 8 (3952) 763-857, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru; Shaevich Alexandr — psychiatrist, 664079, Irkutsk, Jubileiny 11a, tel. 8 (3952) 763-857, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru; Tuaveva Catherine — intern, Department of Psychiatry and Addiction, 664079, Irkutsk, Jubileiny, 100, tel. 8 (3952) 763-857, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru

© ОГАРКОВ О.Б., ЖДАНОВА С.Н., МОКРОУСОВ И.В., ВИНОКУРОВА М.К., АЛЕКСЕЕВА Г.И.,  
 БАРАНОВА Ю.А., ТЕЙХРИБ Л.В., САВИЛОВ Е.Д., КРАВЧЕНКО А.Ф. — 2014  
 УДК: 579.873.21: 579.253.2

#### МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ M. TUBERCULOSIS СЕМЕЙСТВА S В САХА (ЯКУТИИ)

Олег Борисович Огарков<sup>1,2</sup>, Светлана Николаевна Жданова<sup>1,4</sup>, Игорь Владиславович Мокроусов<sup>3</sup>,  
 Мария Константиновна Винокурова<sup>5</sup>, Галина Ивановна Алексеева<sup>5</sup>, Юлия Александровна Баранова<sup>1,4</sup>,  
 Лидия Владимировна Тейхриб<sup>1,4</sup>, Евгений Дмитриевич Савилов<sup>1,2</sup>, Александр Федорович Кравченко<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, зав. — к.б.н. О.Б. Огарков; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. — д.м.н., проф. Е.Д. Савилов;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, директор — член корр. РАН, д.м.н., проф. А.Б. Жебрун; <sup>4</sup>Иркутский государственный университет, ректор — д.ф.м.н., проф. А.В. Аргучинцев, кафедра микробиологии, зав. кафедрой д.б.н., проф. Б.Н. Огарков; <sup>5</sup>Научно-практический центр «Фтизиатрия» Республики Саха (Якутия), директор — д.м.н. А.Ф. Кравченко)

**Резюме.** Дано описание генетических особенностей второго по распространенности среди *M. tuberculosis* в Саха (Якутии) генотипа S, частота выявления которого составила 16,7% (36/215) случаев. Группа семейства S представлена изолятами, имевшими в 83,3% (30/36) общий сполиготип (SIT 1253), и собрана на филогенетическом древе в отдельный кластер со сходными MIRU-VNTR профилями. Выявлен кластер S256 (MIRU12 профиль 233325153325), который, наряду с Beijing MIT17, имел наибольший показатель множественной лекарственной устойчивости среди изолятов из Саха (Якутии). Выдвинута гипотеза о давнем заносе и формировании эндемичного варианта штаммов генотипа S на исследуемой территории.

**Ключевые слова:** туберкулез, генотип S, эпидемический штамм.

#### MOLECULAR EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF M. TUBERCULOSIS FAMILY S IN SAKHA (YAKUTIA)

Oleg Borisovich Ogarkov<sup>1,2</sup>, Svetlana Nikolaevna Zhdanova<sup>1,4</sup>, Igor Vladislavovich Mokrousov<sup>3</sup>,  
 Maria Konstantinovna Vinokurova<sup>5</sup>, Galina Ivanovna Alekseeva<sup>5</sup>, Yuliya Alexandrovna Baranova<sup>1,4</sup>,  
 Lydia Vladimirovna Teyhrib<sup>1,4</sup>, Evgeny Dmitrievich Savilov<sup>1,2</sup>, Alexander Fedorovich Kravchenko<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; <sup>3</sup>St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg Pasteur Institute, Russia; <sup>4</sup>Irkutsk State University; Laboratory of Molecular Microbiology; <sup>5</sup>State Budgetary Institution of Sakha Republic (Yakutia), Research Practice Center for Phthiasiatry)

**Summary.** The genetic features of MBT strains of S genotype are described. Genotype S is the second among genetic families of *M. tuberculosis* in Sakha (Yakutia). The detection rate of S genotype was 16.7% (36/215) of cases. Family group S is represented by isolates with common Spoligotype (SIT 1253) in 83.3% (30/36), They have been collected in a separate cluster with similar MIRU-VNTR profiles on the phylogenetic tree. The cluster S256 was isolated (MIRU12 profile 233325153325), which, together with Beijing MIT17 subtype, demonstrated the highest rate of MDR in strains of Sakha (Yakutia). There is considered a hypothesis about long-standing introduction and formation of endemic variant of strains of S genotype.

**Key words:** tuberculosis, genotype S, epidemic strain.

Результаты современных молекулярно-эпидемиологических исследований возбудителя туберкулеза сви-

детельствуют о неравномерности географического распространения основных генетических семейств микро-



бактерий туберкулеза (МБТ), которое обеспечивается их эволюционным фоном [3]. Генетическая идентификация штаммов с использованием различных технологий типирования обеспечивает возможность мониторинга штаммов с целью оценки распространения и их эволюционной адаптации в современных условиях на конкретных территориях. Изучение генотипической структуры популяции возбудителя туберкулеза (ТБ) в Саха (Якутии) привело к обнаружению значительного количества штаммов, принадлежащих семейству S [1], случаи выявления которого до сих пор были единичными в России и странах ближнего зарубежья [6]. Штаммы этого кластера отличаются множественной лекарственной устойчивостью [1]. Это явление, получившее распространение в единственном регионе страны потребовало подробной характеристики этого генотипа, что и явилось целью настоящей работы

### Материалы и методы

В исследовании использованы ДНК микобактерий туберкулеза, выделенные от 215 пациентов из Саха (Якутии), проходивших лечение в НППЦ «Физиатрия» в 2010–2013 годы. Штаммы были получены от пациентов из выборок, значимо не отличающихся по половому и возрастному составу. Сбор образцов культур, выросших из посевов мокроты больных туберкулезом легких на плотной среде Левенштейна — Йенсена, был осуществлен в разработанный нами ранее консервант [1], содержащий изопропанол и стабилизатор ДНК СТАВ (цетил-триметил аммония бромид). Пробы доставлялись для молекулярно-генетического анализа в специализированных герметически закрытых пробирках (2мл) из бактериологической лаборатории научно-практического центра «Физиатрия». ДНК выделяли и генотипировали методами MIRU-VNTR по 24 локусам, методом делеционного анализа по RD 105 и 207, как описано ранее [2], и сполиготипирования [5]. Профили были сгруппированы путем построения NJ-tree (Онлайн-инструменты MIRUVNTRplus базы данных (<http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/index.faces>)).

Полученные данные исследований были статистически обработаны, представлены в виде частоты встречаемости, выраженной в процентах и соотношении числа присутствия признака к числу общей выборки.

### Результаты и обсуждение

Делеционный анализ на RD 105 и RD 207 позволил разделить выборку на две части: штаммы, принадлежащие доминирующему в России генотипу Beijing — 32,6% изолятов (70/215), и представителей других генетических семейств, идентифицированных с помощью сполито- и MIRU-VNTR типирования: T — 18,1% (39/215), S — 16,7% (36/215), Ural — 9,8% (21/215), Haarlem — 6,4% (13/215), LAM — 5,1% (11/215), Uganda — 2,8% (6/215), H — 1,9% (4/215), X — 1,3% (3/215), Cameroon — 0,5% (1/215), а также группа из 13 неидентифицируемых штаммов (6,0%) — Orphan, отнесенных по сполито-профилю к новым 12-ти типам.

На основе анализа сполитотипов были выявлены некоторые особенности двух наиболее представительных после Beijing генотипов в выборке штаммов из Саха (Якутии). Группа из семейства T состояла из разнообразных по MIRU-VNTR и сполито-профилей, преимущественно относящихся к T1. Напротив, группа семейства S была представлена штаммами, имевшими в 83,3% (30/36) общий сполитотип (SIT 1253), и собрана на филогенетическом древе в отдельный кластер со сходными MIRU-VNTR профилями. Среди них выделяется 21 изолят, идентифицируемый по MIRU-VNTR как MIT 256 (12 локусный паттерн 233325153325). В этой группе 24 локусные профили были разделены на две подгруппы, отличающиеся только в одном гипервариабельном локусе Qub 26 числом повторов. Сполитотип SIT 1253

имели также штаммы с 12 локусными паттернами, определяемыми SITVIT как MIT 804, 805 и "Orphan". Кроме того, сполитотипирование позволило выявить дополнительно два изолята, несших информацию о двух случаях присутствия S и Beijing генотипов.

Таким образом, сравнение MIRU-VNTR и сполитотипных паттернов для тридцати шести штаммов семейства S позволило выявить следующие маркеры данного генетического семейства, активно циркулирующего в Саха (Якутии). Общим по сполито-профилю для семейства S является отсутствие спейсеров 9-10 и 33-36. При сполитотипировании штаммов MIT 256 отсутствуют дополнительно спейсеры в 3 и 22 позициях.

Сполитотип SIT 1253 определяется также консерватизмом 8 из 12 MIRU-VNTR локусов: в позициях 2 и 20 — по два повтора; в 10,27,31 — по 3 повтора; в 23 — пять повторов. Вариабельными для S группы являются 26-й и 40-й локусы (по 4-5 повторов), 4, 16 и 39 локусы (по 2-3 повтора). Таким образом, при анализе штаммов всего семейства S обращает на себя внимание неоднородность MIRU-VNTR профилей. Подобного рода схема кластера свидетельствует об активном процессе генотипообразования, происходящем на исследуемой территории. При этом по распространенности семейство S, наряду со штаммами разнородной группы T, занимает вторую позицию после штаммов генотипа Beijing в Республике Саха (Якутия). В противоположность этому представители других семейств, таких как Haarlem, H, X, Uganda, Cameroon, выглядят как заносные случаи.

Исходя из полученной схемы, можно предполагать, что группы штаммов из семейства Beijing, как было описано ранее [1], и S являются эпидемическими для РС (Я). Вопрос давности циркуляции указанных генотипов на исследуемой территории носит дискуссионный характер. В качестве рабочей гипотезы можно предположить активный занос штаммов Beijing на территорию РС (Я) из соседних регионов, где доминируют основные субтипы этого генотипа — Beijing MIT 16 и Beijing MIT 17. Учитывая предположение о недавней диссеминации этих субтипов из общего резервуара инфекции (Тыва и Монголия) по территории России в целом, усиление миграции и распространение транспортных сетей в РС(Я) могло также привести к заносу и укоренению Beijing MIT 16 и Beijing MIT 17 и на исследуемом регионе. Подобной гипотезы распространения для штаммов семейства S высказано быть не может вследствие обнаружения подобного количества изолятов этого генотипа только на территориях Европейских стран [7].

Одной из версий широкого распространения штаммов S генотипа может быть факт обнаружения их в 90% случаев у жителей столицы Саха (Якутии). По всей видимости, формирование первичного резервуара инфекции должно было произойти вне большой городской популяции людей, где соотношение убиквитарных и эндемических генотипов и субтипов МБТ находится в динамическом равновесии. Условия для закрепления нового варианта возбудителя могли возникнуть или при социальных катаклизмах или в условиях пенитенциарной системы. Штаммы эпидемического генотипа S, по всей видимости, циркулируют на территории Якутии достаточно продолжительное время, распространившись в отдельных субпопуляциях местных жителей в условиях крайне низкой плотности населения. Исходя из этого сценария, в настоящий момент в большой городской популяции г. Якутска происходит интродукция эпидемических генотипов микобактерий туберкулеза, появившихся в результате миграционных процессов (генотип Beijing) в популяцию людей, пораженных «традиционными» эпидемическими штаммами, возможно циркулировавшими в этой популяции не одно столетие.

Понятно, что доказательством существования таких событий могут быть результаты широкого мониторинга других районов Саха (Якутии). С другой стороны наличие значительной доли таких штаммов по срав-

нению с преобладающими на соседних территориях сублиниями генотипа Пекин заставляет думать о роли давней изоляции исследуемой территории. При усиле-

нии транспортного обмена, вероятно, повысится риск активации других факторов, ответственных за успех современных генотипов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова С.Н., Алексеева Г.И., Огарков О.Б. и др. Сравнительный анализ генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в республике Саха (Якутия) и Иркутской области // Якутский медицинский журнал. 2013. — №1 (41). — С. 68-71.
2. Медведева Т.В., Огарков О.Б., Некипелов О.М. и др. MIRU-VNTR генотипирование штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Восточной Сибири: семейство Beijing против Kilimanjaro // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2004. — №4. — С. 33-38.
3. Casali N., Nikolayevskyy V., Balabanova Y., et al. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia. // *Genome Res.* — 2012. — Vol. 22(4). — P. 735-745.
4. Comas I., Coscolla M., Luo T., et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern

- humans. // *Nat Genet.* — 2013. — Vol. 45(10). — P. 1176-1182.
5. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. // *J. Clin. Microbiol.* — 1997. — №35. — P. 907-914.
6. Nikolayevskyy V.V., Brown T.J., Bazhora Y.I., et al. Molecular epidemiology and prevalence of mutations conferring rifampicin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains from the southern Ukraine. // *Clin Microbiol Infect.* — 2007. — Vol. 13(2). — P. 129-138.
7. Valcheva V., Mokrousov I., Narvskaya O., et al. Utility of new 24-locus variable-number tandem-repeat typing for discriminating *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates collected in Bulgaria. // *J Clin Microbiol.* — 2008. — Vol. 46 (9). — P. 3005-3011.

## REFERENCES

1. Zhdanova S.N., Alekseeva G.I., Ogarkov O.B., et al. Comparative analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in the Republic Sakha (Yakutia) and the Irkutsk region // *Yakutskij Medicinskij Zhurnal.* — 2013. — № 1 (41). — P. 68-71 (in Russian).
2. Medvedeva T.V., Ogarkov O.B., Nekipelov O.M., et al. MIRU-VNTR genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* strains in Eastern Siberia: Beijing family versus Kilimanjaro // *Molekularnaya Genetika, Mikrobiologiya and Virusologiya.* 2004. — № 4. — P. 33-38. (in Russian).
3. Casali N., Nikolayevskyy V., Balabanova Y., et al. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia. // *Genome Res.* — 2012. Vol. 22 (4). — P. 735-45.
4. Comas I., Coscolla M., Luo T., et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern

- humans. // *Nat Genet.* — 2013. — Vol. 45(10). — P. 1176-1182.
5. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. // *J. Clin. Microbiol.* — 1997. — №35. — P. 907-914.
6. Nikolayevskyy V.V., Brown T.J., Bazhora Y.I., et al. Molecular epidemiology and prevalence of mutations conferring rifampicin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains from the southern Ukraine. // *Clin Microbiol Infect.* — 2007. — Vol. 13(2). — P. 129-138.
7. Valcheva V., Mokrousov I., Narvskaya O., et al. Utility of new 24-locus variable-number tandem-repeat typing for discriminating *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates collected in Bulgaria. // *J Clin Microbiol.* — 2008. — Vol. 46 (9). — P. 3005-3011.

**Информация об авторах:** Огарков Олег Борисович — заведующий лабораторией, к.б.н., 664025, Иркутск, ул. Карла Маркса, 3, тел. (3952)333425, e-mail: obogarkov@mail.ru; Жданова Светлана Николаевна — старший научный сотрудник; к.м.н., 664025 Иркутск, ул. Карла Маркса, 3, тел. (3952) 333425, e-mail: svetnii@mail.ru; Мокроусов Игорь Владиславович — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии, д.б.н., 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, тел. (812) 233-20-92, e-mail: imokrousov@mail.ru; Винокурова Мария Константиновна — заместитель директора по научной работе, д.м.н., 677005, г. Якутск, ул. Алексеева, 93, тел. (4112)448383, e-mail: mkvin61@mail.ru; Алексеева Галина Ивановна — заведующая бактериологической лабораторией д.м.н., 677005, г. Якутск, ул. Алексеева, 93б тел. (4112)448383, e-mail: agi\_nik@mail.ru; Баранова Юлия Александровна — лаборант, студентка, 664025, Иркутск, ул. Карла Маркса, 3, тел. (3952)333425; e-mail: bariulja@mail.ru; Тейхриб Лидия Владимировна — лаборант, студентка, 664025, Иркутск, ул. Карла Маркса, 3, тел. (3952) 333425, e-mail: iriska-101@mail.ru; Савилов Евгений Дмитриевич — главный научный сотрудник, профессор, д.м.н., 664025, Иркутск, ул. Карла Маркса, 3, тел. (3952) 333425, e-mail: savilov47@gmail.com; Кравченко Александр Федорович — директор, д.м.н., 677005, г. Якутск, ул. Алексеева, 93, тел. (4112) 44-83-83, e-mail: yniit@mail.ru.

**Information about the authors:** Ogarkov Oleg Borisovich — Head of Laboratory, PhD, 664003, Irkutsk, Karl Marks st., 3, phone (3952)333425, e-mail: obogarkov@mail.ru; Zhdanova Svetlana Nikolaevna — Senior Researcher, PhD, 664003, Irkutsk, Karl Marks st., 3, phone (3952)333425, e-mail: svetnii@mail.ru; Mokrousov Igor Vladislavovich — Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology, PhD, MD, 197101, St. Petersburg., Mira st., 14, phone 8 (812) 233-20-92; e-mail: imokrousov@mail.ru; Vinokourova Maria Konstantinovna — Deputy Director, PhD, MD, 677005, Yakutsk, Alekseeva st. 93, phone (4112) 44-83-83, e-mail: mkvin61@mail.ru; Alekseeva Galina Ivanovna — head of the bacteriological laboratory, PhD, MD, 677005, Yakutsk, Alekseeva st., 93, phone (4112) 44-83-83, e-mail: agi\_nik@mail.ru; Baranova Yuliya Alexandrovna — assistant, student, 664003, Irkutsk, Karl Marks st., 3, phone (3952)333425; e-mail: bariulja@mail.ru; Teyhrib Lidia Vladimirovna — assistant, student, 664003, Irkutsk, Karl Marks st., 3; phone (3952)333425, e-mail: iriska-101@mail.ru; Savilov Eugeny Dmitrievich — Chief Scientist, PhD, MD, Prof., 664003, Irkutsk, Karl Marks st., 3, phone (3952)333425, e-mail: savilov47@gmail.com; Kravchenko Alexander Fedorovich — Director, PhD, MD, 677005, Yakutsk, Alekseeva st., 93, phone (4112) 448383; e-mail: yniit@mail.ru.

© РУСАНОВА Д.В., СУДАКОВА Н.Г., ЛАХМАН О.Л. — 2014  
УДК: 613.632:616.1:616.833

## СОПРЯЖЕННОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ У ЛИЦ, КОНТАКТИРОВАВШИХ С МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТЬЮ НА ПРОИЗВОДСТВЕ

(Дина Владимировна Русанова<sup>1</sup>, Наталья Гавриловна Судакова<sup>1</sup>, Олег Леонидович Лахман<sup>1,2</sup>)

(<sup>1</sup>Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН, директор — д.м.н., член-корр. РАН, В.С.

Рукавишников, клиника, гл. врач — д.м.н., проф. О.Л. Лахман; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра профпатологии и гигиены, зав. — д.м.н., проф. О.Л. Лахман)

**Резюме.** Целью исследования было изучение сопряженности механизмов регуляции кровообращения, реактивности сосудов и функционального состояния периферических нервов у лиц, контактировавших с парами металлической ртути на производстве. Предложены данные состояния периферического кровообращения (реовазография) и периферических нервов (электронейромиография) у стажированных лиц, контактировавших с ртутью (1 группа) и у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (2 группа), заключающиеся в снижении эластико-тонических свойств и кровенаполнения, больше выраженные на ногах. Во 2 группе наряду с изменением тонуса сосудов отмечался дефицит кровенаполнения на нижних и верхних конечностях. Показана взаимосвязь нарушений эластико-тонических свойств периферических сосудов и функционального состояния моторных аксонов у стажированных лиц, контактировавших с соединениями ртути и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

**Ключевые слова:** реовазография, электронейромиография, периферические нервы, периферическое кровообращение, ртуть, хроническая ртутная интоксикация.

## PAIRING CHANGES IN THE PERIPHERAL CIRCULATION AND CONDITION OF PERIPHERAL NERVES IN PERSONS EXPOSED TO METALLIC MERCURY AT WORK

D.V. Rusanova<sup>1</sup>, N.G. Sudakova<sup>1</sup>, O.L. Lakhman<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>East-Siberian Scientific Center of Human Ecology Siberian Department of RAMS;

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

**Summary.** The purpose was to study the mechanisms of regulation of conjugation circulation, vascular reactivity and functional state of the peripheral nerves in persons exposed to metallic mercury vapor in the workplace. The state of the peripheral circulation according rheovasography. Trained in the persons exposed to mercury (group 1) and in the postponed period of chronic mercury intoxication (CMI) (group 2), is to reduce the elastics-tonic properties and blood supply, more marked on feet of one individual group. In group 2, along with the change of vascular tone observed deficiency of blood filling the lower and upper extremities. The interrelation violations elastics-tonic properties of peripheral vascular and functional state of motor axons in trained persons exposed to mercury compounds and patients in the in the postponed period of CMI.

**Key words:** rheovasography, electroneuromyography, peripheral nerves, peripheral circulation, mercury, chronic mercury intoxication.

В исследованиях, выполненных в нашем Центре, в процессе динамического наблюдения за лицами, контактировавшими на производстве с парами металлической ртути и пациентами в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (ХРИ), были доказаны патологические изменения в центральных регуляторных механизмах ауторегуляции мозгового кровотока по метаболическому контуру, сопряженные с изменениями в состоянии центральных афферентных проводящих путей на уровне таламических структур [4]. Исходя из этого, мы посчитали целесообразным изучить характер нарушений и патогенетическую значимость не только церебрального, но и периферического кровообращения.

**Целью исследования** было изучение сопряженности механизмов регуляции кровообращения, реактивности сосудов и функционального состояния периферических нервов у лиц, контактировавших с парами металлической ртути на производстве.

### Материалы и методы

В клинических условиях были обследованы следующие группы: 1 группа (47 человек) — стажированные работники химического производства Иркутской области, контактировавшие с соединениями ртути. Средний возраст — 49,2±4,4 лет, средний стаж — 18,1±5,6 лет; 2 группа (51 человек) работники аналогичного производства, с диагнозом отдаленный период ХРИ. Средний возраст — 54,8±3,36 лет, средний стаж контакта с ртутью 12,3±2,7 лет, постконтактный период — 8,5±2,6 лет. Группа контроля — 26 лиц мужского пола, не контактировавших с вредными производственными факторами. Всем пациентам было проведено электронейромиографическое (ЭНМГ) обследование при использовании электронейромиографа «Нейро-ЭМГ-Микро» фирмы «Нейрософт» г. Иваново. ЭНМГ проводилась по общепринятой методике при стандартном наложении поверхностных пластинчатых электродов [2]. Для оценки регионального кровотока на участках «кисть» и «стопа» применяли реограф-полианализатор РГПА — 6/12

«РЕАН-ПОЛИ» г. Таганрог. Состояние кровообращения оценивалось по следующим параметрам: реографический индекс (РИ), модуль упругости (МУ), максимальная скорость быстрого кровенаполнения (МСКБН), показатель эластичности сосудов (ПЭС), показатель периферического сосудистого сопротивления (ППСС), дикротический индекс (ДКИ), время распространения пульсовой волны (ВРПВ), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), время быстрого кровенаполнения (ВБКН), время медленного кровенаполнения (ВМКН), дикротический индекс (ДИ) [7].

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0». После проверки гипотезы о нормальности распределения (тест Шапиро-Уилка) использовалось попарное сравнение количественных нормально распределенных показателей с применением t-критерия Стьюдента [3]. Различия считались статистически значимыми для дисперсионного анализа при  $p < 0,05$ . Результаты исследований представлены в таблицах в виде среднего и ошибки среднего.

В соответствии с требованиями Комитета по био-медицинской этике, утвержденными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и приказом Минздрава России № 266 (от 19.06.2003 г.), обследование проведено с письменного информированного согласия пациентов. Работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие субъектов исследования.

### Результаты и обсуждение

У обследованных лиц 1 группы наблюдались более выраженные изменения состояния периферических сосудов нижних конечностей при сравнении с данными контроля — снижение значения РИ (с  $0,125 \pm 0,008$  Ом до  $0,108 \pm 0,004$  Ом,  $p < 0,05$ ) и ДКИ (с  $37,5 \pm 3,75\%$  до  $25,19 \pm 4,83\%$ ,  $p < 0,01$ ), уменьшение ВБКН и ВМКН (с  $90,1 \pm 5,5$  с до  $57,65 \pm 1,06$  с и до  $59,5 \pm 0,8$  с соответственно,  $p < 0,05$ ). На верхних конечностях при сравнении с данными контроля регистрировалось возрастание МСБН

Таблица 1

Данные РВГ в зависимости от выраженности изменений показателей ЭНМГ (M±m)

Показатели	1 группа		2 группа	
	Без демиелинизирующих изменений 1 подгруппа	С наличием демиелинизирующих изменений 2 подгруппа	Без демиелинизирующих изменений 3 подгруппа	С наличием демиелинизирующих изменений 4 подгруппа
	(n=23)	(n=24)	(n=21)	(n=30)
Показатели РВГ на верхних конечностях				
РИ	0,11±0,01	0,12±0,002	0,10±0,006**** <sub>4</sub>	0,8±0,007
МУ	15,13±0,69	15,06±0,67	13,06±0,54	14,72±0,90
МСКБН	1,89±0,18	1,84±0,13	1,89±0,21	1,80±0,13
ПЭС	108,08±10,12	105,9±6,77	111,8±0,60*** <sub>4</sub>	91,52±3,43
ППСС	61,76±1,55	55,13±1,25 *1-2	52,70±4,25	57,52±4,59
ДКИ	48,0±2,58	37,0±1,84 **1-2	38,88±4,95	39,16±4,46
ВРПВ	141,2±17,20	148,5±6,54	134,25±5,13 ***3-4	152,04±3,03
СРПВ	7,03±0,33	7,29±0,29	7,50±0,28	7,27±0,14
Показатели РВГ на нижних конечностях				
РИ	0,10±0,009	0,11±0,005	0,11±0,009	0,10±0,006
МУ	14,68±0,61	13,80±0,53	14,78±0,98	14,07±0,59
ПЭС	105,7±2,97	104,8±5,36	121,5±5,83 *3-4	100,38±3,72
ДКИ	23,13±1,59	19,63±0,68 *1-2	28,57±6,37	24,88±5,40
ВБКН	57,00±1,53	57,33±1,41	56,85±1,31	58,29±3,00
ВМКН	58,5±1,86	59,63±2,65	67,28±4,68	60,25±2,72
ДИ	20,36±3,39	19,70±4,58	29,48±3,74 *1-3	17,85±2,48
СРПВ	6,69±0,14	6,38±0,09	6,41±0,21	6,70±0,19

Примечания: Статистически значимые различия между показателями в группах обследованных обозначены звездочками: \* — при  $p < 0,05$ ; \*\* — при  $p < 0,01$ ; \*\*\* — при  $p < 0,001$ . Числами обозначены номера групп, между показателями которых выявлена статистически значимая разница.

(с  $1,06 \pm 0,12$  Ом/с до  $1,82 \pm 0,10$  Ом/с,  $p < 0,01$ ) и ВРПВ (с  $105,2 \pm 7,1$  мс до  $145,42 \pm 4,66$  мс,  $p < 0,01$ ). Во 2 группе на верхних и нижних конечностях регистрировалось снижение РИ (с  $0,13 \pm 0,015$  Ом до  $0,09 \pm 0,005$  Ом и до  $0,105 \pm 0,005$  Ом соответственно,  $p < 0,05$ ). На руках отмечалось возрастание МСБК (с  $1,06 \pm 0,12$  Ом/с в контроле до  $1,82 \pm 0,10$  Ом/с,  $p < 0,01$ ) и ВРПВ (с  $105,2 \pm 7,1$  с в контроле до  $144,05 \pm 5,18$  с,  $p < 0,01$ ); на ногах — снижение значения ДКИ (с  $37,5 \pm 3,75\%$  до  $25,19 \pm 4,83\%$ ,  $p < 0,05$ ) и ДИ (с  $53,56 \pm 9,93\%$  до  $25,05 \pm 5,36\%$ ,  $p < 0,01$ ), уменьшение ВБКН и ВМКН (с  $90,1 \pm 5,5$  с в контроле до  $57,53 \pm 2,17$  с и до  $62,3 \pm 0,9$  с, соответственно,  $p < 0,01$ ).

Более выраженные изменения периферического кровотока отмечались у пациентов 2 группы — снижение РИ на верхних и нижних конечностях. В 1 группе выявлялся и сохранялся у пациентов с ХРИ сниженный тонус артериальных сосудов нижних конечностей крупного, мелкого и среднего калибра. На изменение эластико-тонических свойств сосудов указывало снижение ВБКН, ВМКН и ДИ. Наличие сниженного сосудистого тонуса у пациентов обеих обследованных групп подтверждало также повышение ВРПВ, высокое значение этого показателя характерно для пациентов с наличием вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу [5]. В 1 группе отмечалось изменение состояния периферических сосудов в виде снижения эластико-тонических свойств и кровенаполнения, больше выраженное на ногах. У пациентов 2 группы наряду с изменением тонуса сосудов отмечался дефицит кровенаполнения на нижних и верхних конечностях. Проведенное ЭНМГ обследование выявило у лиц 1 группы изменения моторного компонента тестируемых нервов, заключавшиеся в локальном демиелинизирующем поражении локтевого нерва. Снижение скорости прохождения импульса (СПИ) на нижних конечностях, хотя и имело статистически значимые отличия от данных контрольной группы, находилось в пределах нормативных значений. У пациентов 2 группы на нижних конечностях диагностировался демиелинизирующий тип поражения большеберцового нерва. Демиелинизирующие нарушения в виде субпорогового снижения СПИ отмечались также при стимуляции нервов на руках.

Далее было изучено изменение показателей РВГ на руках и ногах в зависимости от состояния периферических нервов. Пациенты обеих групп были разделены на 2 подгруппы: 1 и 3 — лица без выраженных изменений по данным ЭНМГ (23 человека стажированных работников и 21 — в отдаленном периоде ХРИ), 2 и 4 подгруппы — наличие демиелинизирующих изменений на руках и ногах (24 человека — стажированных работников и 30 — с диагнозом ХРИ) (Табл. 1).

Во 2 подгруппе отмечалось снижение показателя ДКИ на верхних ( $p < 0,01$ ) и нижних ( $p < 0,05$ ) конечностях при сравнении с лицами без ЭНМГ-изменений и снижение ППСС на руках ( $p < 0,05$ ). В 4 подгруппе при сравнении с лицами 3 подгруппы, отмечалось снижение РИ ( $p < 0,001$ ) и повышение ВРПВ на руках ( $p < 0,01$ ), снижение ПЭС на верхних и нижних конечностях ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно); снижение ДИ на ногах ( $p < 0,05$ ). Таким образом, отмечалась сопряженность изменений периферической гемодинамики и состояния периферических нервов у обследованных лиц. Демиелинизирующие процессы в 1 группе пациентов сопровождались снижением периферического сосудистого сопротивления на уровне пре- и посткапиллярного русла. Более выраженные нарушения периферического кровотока, сопровождающиеся демиелинизирующими изменениями, регистрировались у пациентов с ХРИ: наблюдался дефицит кровенаполнения на верхних конечностях, снижение сосудистого тонуса на руках и ногах, следствием чего может являться

снижение показателя эластичности сосудов на нижних конечностях. Сопряженность изменений в состоянии периферических нервов и гемодинамических показателей подтверждалась данными корреляционного анализа. У стажированных лиц отмечалась отрицательная корреляция между показателем МУ и СПИ на дистальном и проксимальном участках нервного ствола на руках ( $p < 0,01$ ) и положительная корреляция с временем прохождения импульса на уровне концевых немиелинизированных волокон (РЛ) ( $p < 0,05$ ); положительная корреляционная связь между ПЭС верхних конечностей и СПИ ( $p < 0,05$ ); отрицательная корреляционная связь между значением ППСС и ДКИ на руках и СПИ в дистальном отделе нервного ствола ( $p < 0,01$ ) и положительная корреляция ППС с РЛ на верхних конечностях ( $p < 0,05$ ). У пациентов в отдаленном периоде ХРИ отмечалась отрицательная корреляционная связь между показателем МУ и амплитудой М-ответа и СПИ ( $p < 0,05$ ); между значением дикротического индекса и СПИ в дистальном отделе нервного ствола верхних конечностей ( $p < 0,05$ ) и амплитуды М-ответа — на ногах ( $p < 0,05$ ); между значением ППСС и СПИ на руках ( $p < 0,05$ ).

Процессы, объясняющие сопряженность нарушения состояния периферических нервов и состояния сосудов у обследованных лиц могут заключаться в свойстве металлической ртути, которая, образуя ртутные аль-

буминаты, задерживается в органах и тканях пропорционально кровоснабжению последних. Известна высокая тропность металла к нервной ткани, когда ртуть непосредственно воздействует на проводящие структуры, проникая через мембраны клеток [6]. Регуляция регионарного кровообращения наряду с воздействием на сосудистую стенку неспецифических метаболитов, неорганических ионов, включает в себя влияние сосудосуживающей и сосудорасширяющей иннервации: с возрастанием диаметра сосудов значение нервной регуляции возрастает, а метаболической, наоборот, уменьшается. Ранее нами были выявлены нарушения ауторегуляции мозгового кровотока по метаболическо-

му контуру [4], следствием чего могут быть патологические изменения в центральных регуляторных механизмах, оказывающих дифференцированное влияние на нижележащие уровни регуляции путём модуляции активности в эфферентных симпатических и парасимпатических нервных волокнах. Доказанные нарушения могут объяснять выявленные нами изменения эластико-тонических свойств сосудов, регистрируемые у стажированных лиц, контактировавших с соединениями ртути и пациентов в отдалённом периоде ХРИ. Следует отметить более выраженный характер изменений периферического кровообращения в группах лиц с выраженными демиелинизирующими нарушениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дзугоева Ф.С., Дзугоев С.Г., Такоева Е.А. и др. Патогенетические механизмы развития ангиопатий при экспериментальном сахарном диабете и интоксикации солями кадмия и никеля // Успехи современного естествознания. — 2007. — № 12. — С. 34-35.
2. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии. — 2-е изд. — Иваново: Ивановская гос. мед. академия, 2003. — 264 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
4. Русанова Д.В., Судакова Н.Г. Взаимосвязь реактивности церебральных сосудов и состояния центральных афферентных

1. проводящих структур при воздействии металлической ртути // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — №3-2. — С. 27-31.
5. Стругацкий В.М., Евсеева М.М., Мальярская М.М. Использование гемодинамических показателей для оценки эффективности физиотерапии у больных хроническим салпингоофоритом // Гинеколог. — 2005. — №4. — С. 72-74.
6. Токсикологическая химия: Под ред. профессора Т.В. Плетневой. — М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 509 с.
7. Шаргородский А.Г., Молоканов Н.Я., Милиагин В.А., Стельмах В.М. Полуавтоматическая и автоматическая расшифровка реограмм: Методические рекомендации. — Смоленск: Смоленская гос.мед.академия, 1981. — 21 с.

## REFERENCES

1. Dzugkoeva F.S., Dzugkoev S.G., Takoeva E.A., et al. Pathogenetic mechanisms of angiopathy in experimental diabetes mellitus and toxicity of cadmium and nickel salts // Uspehi sovremennoego estestvoznaniya. — 2007. — № 12. — P. 34-35. (in Russian)
2. Nikolaev S.G. Workshop on clinical electromyography. — 2nd ed. — Ivanovo: Ivanovskaya Reg. honey. Academy, 2003. — 264 p. (in Russian)
3. Rebrova O.Ju. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA — Moscow: Media Sfera, 2002. — 312 p. (in Russian)
4. Rusanova D.V., Sudakova N.G. Responsiveness relationship of cerebral vessels and state of central afferent inductive structures.

1. // Bjulleten' VSNC SO RAMN. — 2013. — № 3-2. — P. 27-31. (in Russian)
5. Strugatsky V.M., Evseeva M.M., Malyarskaya M.M. Use of hemodynamic parameters for assessing the effectiveness of physical therapy in patients with chronic salpingooforitom // Ginekolog. — 2005. — № 4. — P. 72-74. (in Russian)
6. Toxicological Chemistry / Ed. T. Pletnev. — Moscow: GJeOTAR-Media, 2005. — 509 p. (in Russian)
7. Shargorodskij A.G. Molokanov N.Ja., Miljagin V.A., Stel'mah V.M. Semi-automatic and automatic decoding rheograms: methodological recommendations. — Smolensk: Smolenskaya Reg. honey. Academy, 1981. — 21 p. (in Russian)

**Информация об авторах:** Русанова Дина Владимировна — к.б.н., н.с. лаборатории клинических исследований, 665827, Ангарск, 12-а микрорайон, «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН, тел. (3955)557554, e-mail: aniiimt\_clinic@mail.ru; Судакова Наталья Гавриловна — заведующая отделением функциональной диагностики, e-mail: aniiimt\_clinic@mail.ru; Лахман Олег Леонидович — д.м.н., профессор, 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, кафедра профпатологии и гигиены, главный врач клиники, тел. (3955) 554327, e-mail: LAKHMAN\_O\_L@mail.ru.

**Information About the Authors:** Rusanova Diana V. — PhD, researcher clinical research laboratories, 665827, Russia, Angarsk, 12-a mikroraion, tel. (3955) 557554, e-mail: aniiimt\_clinic@mail.ru; Sudakova Natalya G. — Head of the department of functional diagnostics, tel. (3955) 557554, e-mail: aniiimt\_clinic@mail.ru; Lachman Oleg L. — A.M.D., Professor, 664049, Irkutsk, Jubilee mikroraion, 100, tel. 8 (3955) 554 327, e-mail: LAKHMAN\_O\_L@mail.ru.

© АСТАФЬЕВ В.А., САВИЛОВ Е.Д., ЖДАНОВА С.Н., ОГАРКОВ О.Б., ЗАРБУЕВ А.Н., КИЧИГИНА Е.Л. — 2014  
УДК: 616-002.5

## ТУБЕРКУЛЁЗ В ОСНОВНЫХ СОЦИАЛЬНЫХ ГРУППАХ РИСКА

Виктор Александрович Астафьев<sup>1,2</sup>, Евгений Дмитриевич Савилов<sup>1,2</sup>, Светлана Николаевна Жданова<sup>2</sup>, Олег Борисович Огарков<sup>1,2</sup>, Антон Найданович Зарбуев<sup>3</sup>, Елена Леонидовна Кичигина<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. — д.м.н. проф. Е. Д. Савилов; <sup>2</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор — д.м.н., член-корр. РАН, проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологически и социально-значимых инфекций, зав. — к.б.н. О.Б. Огарков; <sup>3</sup>Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой, Улан-Удэ, гл. врач — д.м.н. А.Н. Зарбуев)

**Резюме.** Статья посвящена актуальной проблеме эпидемиологии туберкулеза — выявлению групп риска. Дана характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в республике Бурятия за 2004-2012 гг. Представлены и проанализированы материалы об уровнях заболеваемости, распространенности и смертности как по республике

в целом, а также среди групп риска — бомжей и лиц, находящиеся в местах лишения свободы. Установлено, что эпидемический процесс туберкулеза в этих группах населения протекает с существенно большей интенсивностью. Увеличение (снижение) на одного больного туберкулезом среди лиц, находящихся в местах лишения свободы, дает прирост (уменьшение) 6,6 случаев этого заболевания для населения республики в целом. Показано, что исследуемые группы риска являются мощным резервуаром для распространения туберкулезной инфекции на территории республики Бурятия.

**Ключевые слова:** туберкулез, заболеваемость, распространенность, смертность, группы риска.

### TUBERCULOSIS IN THE MAIN SOCIAL RISK GROUPS

V.A. Astaf'ev<sup>1,2</sup>, E.D. Savilov<sup>1,2</sup>, S.N. Zhdanova<sup>2</sup>, O.B. Ogarkov<sup>1,2</sup>, A.N. Zarbuev<sup>3</sup>, E.L. Kichigina<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk; <sup>2</sup>Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk; <sup>3</sup>Republican Clinical TB Dispensary, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** The role of risk groups in the activity of the epidemic process of tuberculosis was studied. The features of tuberculosis epidemiology in the Republic of Buryatia in 2004-2012 years were examined. The incidence, prevalence and mortality in the risk groups (the homeless and prisoners) were presented. The epidemic process of tuberculosis in these groups proceeds with much greater intensity. The increase (decrease) of one patient with tuberculosis among homeless and prisoners leads to accumulation (decrease) of 6.6 cases of the disease among the population of the Buryatia as a whole. The studied risk groups are a powerful reservoir for spread of tuberculosis infection in the Republic of Buryatia.

**Key words:** tuberculosis, incidence, prevalence, mortality, risk groups.

Туберкулез является одной из самых актуальных проблем здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ за 2012 год в мире зарегистрировано 8,7 млн. новых случаев. При этом подъем заболеваемости, характерный для двух последних десятилетий, имел место во всех странах мира независимо от уровня их социально-экономического развития. Эта неблагоприятная тенденция продолжает сохраняться и в настоящее время, несмотря на наличие эффективных схем лечения, и методов диагностики [1, 2, 3, 4].

В Российской Федерации показатель заболеваемости туберкулезом превышает более чем в два раза средневропейский. Республика Бурятия (РБ), где проводилось настоящее исследование, относится к числу территорий с наиболее неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу в России [1, 7]. В этой связи возникает необходимость выявления основных групп риска среди заболевших, оказывающих значимое влияние на динамику эпидемического процесса туберкулеза, для разработки новых форм стратегии и тактики эпидемиологического надзора.

**Цель** — дать эпидемиологическую характеристику групп риска населения РБ, оказывающих значимое влияние на динамику эпидемического процесса туберкулеза.

#### Материалы и методы

В работе использованы данные аналитических обзоров основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации (РФ) за 2004-2012 гг. [5, 6, 7], материалы Бурятского республиканского клинического противотуберкулезного диспансера им. Г.Д. Дугаровой.

Для выполнения поставленной цели были использованы следующие показатели, характеризующие эпидемический процесс туберкулеза:

— заболеваемость — впервые выявленные больные туберкулезом в текущем году (на 100 000 населения);

— распространенность — число больных туберкулезом, стоящих на диспансерном учете (на 100 000 населения);

— смертность — число больных умерших от туберкулеза (на 100 000 населения).

Вышеуказанные показатели оценивались за 2004 — 2012 гг. по Республике Бурятия, как в целом за этот период, так и в многолетней

динамике. Кроме того, проводилось их сопоставление с аналогичными данными по Российской Федерации.

В качестве групп риска были выделены следующие категории населения РБ:

— лица, находящиеся в местах лишения свободы (УИН);

— лица без определенного места жительства (БОМЖ).

Данные социальные группы населения были выделены в связи с особо неблагоприятными условиями их жизни.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась общепринятыми методами статистики. Все данные представлены в виде средних значения (M) и их стандартных ошибок ( $\pm m$ ). При статистическом сравнении признаков проводилась их исследование на нормальность распределения с дальнейшей оценкой с использованием критерия Стьюдента. Различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$  [8].

#### Результаты и обсуждение

Анализ материалов, представленных в таблице 1, свидетельствует о том, что все эпидемиологические показатели (заболеваемость, распространенность, смертность), характеризующие многолетнюю динамику эпидемического процесса в РБ имели большую выраженность по сравнению с аналогичными данными по РФ. При этом выявленные различия были статистически значимы для всех сравниваемых показателей.

В настоящее время туберкулезом могут заболеть представители любой социальной группы населения, но, тем не менее, данной инфекцией поражаются, пре-

Таблица 1

Показатели, характеризующие многолетнюю динамику эпидемического процесса туберкулеза на территориях РФ и РБ за 2004 — 2012 гг.

Показатель	Территория	M ( $\%_{00000}$ )	$\pm m$	Уравнение регрессии ( $Y=bx+a$ )*	Темпы прироста (%)	Значимость тенденции (p)
Заболеваемость	РФ	79,8	1,9	-1,7x + 88,4	-2,4	< 0,01
	РБ	151,3	6,0	-5,0x + 176,2	-3,6	< 0,05
Распространенность	РФ	186,6	5,3	-5,6 + 214,4	-3,3	< 0,01
	РБ	303,0	17,3	-19,7x + 401,6	-7,0	< 0,01
Смертность	РФ	17,6	1,1	-1,2x + 23,4	-7,5	< 0,01
	РБ	21,1	1,1	-1,2x + 26,9	-6,2	< 0,01

Примечание:  $Y=bx+a$  — уравнение регрессии, где Y — теоретический уровень заболеваемости; b — коэффициент регрессии; x — порядковый номер члена динамического ряда; a — начальный уровень ряда.

Эпидемиологические показатели, характеризующие многолетнюю динамику эпидемического процесса туберкулеза в различных группах населения республики Бурятия за 2004 — 2012 гг.

Показатель	Группы населения	М (‰/1000)	± m	Уравнение регрессии	Темпы прироста	Значимость тенденции (p)
Заболееваемость	БОМЖи	3313,1	238,3	-28,3x + 3454,5	-1,0	>0,05
	УИН	2432,7	234,7	-164,1x + 3253,1	-7,3	<0,01
	РБ	151,3	6,0	-5,0x + 176,2	-3,6	<0,05
Распространенность	БОМЖи	20272,7	2073,8	1935,1x + 11565,0	12,0	<0,01
	УИН	8637,9	1095,3	-1108,9x + 13628	-14,0	<0,01
	РБ	303,0	17,3	-19,7x + 401,6	-7,0	<0,01
Смертность	БОМЖи	1757,6	95,3	31,313x + 1601,0	2,1	>0,01
	УИН	52,5	9,4	-1,9436x + 62,2	-2,2	>0,01
	РБ	21,1	1,1	-1,2x + 26,9	-6,2	>0,01

жде всего, лица с низким социальным статусом: группы населения, проживающие в неудовлетворительных коммунально-бытовых условиях; лица с низким уровнем заработной платы; безработные; лица без определенного места жительства (БОМЖ); граждане, находящиеся в местах лишения свободы и т.д. В связи с вышеизложенным, а также исходя из цели настоящего исследования, в представленной работе проведен анализ заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в таких социальных группах населения, как лица без определенного места жительства и лица, находящиеся в местах лишения свободы, в структуре аналогичных показателей по РБ (табл. 2).

Анализ табличного материала свидетельствует о том, что интенсивность эпидемического процесса среди БОМЖей и лиц, находящихся в местах лишения свободы, значительно более выражена по сравнению с данными по РБ в целом, несмотря на незначительность их численности. Доля лиц, находящихся в местах лишения свободы и БОМЖей, от общей численности народонаселения РБ составляет менее 1% (0,63% и 0,17% соответственно).

Заболееваемость впервые выявленных больных туберкулезом среди лиц без определенного места жительства превышает соответствующий показатель для населения республики в целом в 21,9 раза. Еще большие различия выявлены для показателя распространенности (66,9 раза) и смертности (83,3 раза). Оценка многолетней динамики исследуемых показателей по уравнениям регрессии и темпам прироста показало, что заболееваемость туберкулезом для социальной группы БОМЖи имеет незначительные темпы отрицательного прироста (-1,0%), т.е. в данном случае можно говорить о фактической стабилизации эпидемического туберкулеза. В тоже время, нельзя не отметить то, что по показателям распространенности (стоящие на диспансерном учете) и смертности выявлен существенный среднесуточный их прирост, составляющий 12,0% и 2,1% соответственно.

Сопоставление показателей, характеризующих эпидемический процесс среди лиц, находящихся в местах лишения свободы, и населения республики Бурятия в целом, также свидетельствует о крайне неблагоприятной эпидемической ситуации в учреждении исполнения наказания (УИН).

Следующим этапом исследования было изучение многолетней динамики основных эпидемиологических показателей в различных социальных группах населения по их доле (%) в структуре заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в РБ (табл. 3).

Таблица 2

Анализ представленного материала показал, что доля БОМЖей в структуре заболевших по республике Бурятия в среднем за рассматриваемый период составила  $3,7 \pm 0,2\%$ , а доля лиц, заболевших туберкулезом в УИНах —  $11,3 \pm 0,7\%$ . Однако многолетняя динамика заболеваемости по темпам прироста для этих групп населения была разнонаправленной ( $+3,1\%$  и  $-3,8\%$  соответственно).

В структуре общего количества больных туберкулезом стоящих на диспансерном учете (распространенность) в РБ доля лиц без определен-

ного места жительства состоящих на диспансерном учете, составила  $9,8 \pm 1,2\%$ . Этот показатель был значимо ( $p < 0,05$ ) меньше, чем для лиц, находящихся в местах лишения свободы  $15,5 \pm 1,1\%$ . В то же время если для лиц без определенного места жительства удельный вес состоящих на диспансерном учете имел положительный прирост ( $+16,6\%$ ), то в учреждениях исполнения наказания происходило его снижение со среднегодовыми темпами  $-7,1\%$ . При этом в обоих случаях многолетнее движение рассматриваемого показателя имело статистически значимый характер ( $p < 0,01$ ).

Доля умерших от туберкулеза БОМЖей от их общего количества по РБ составила  $14,5 \pm 1,0\%$ , при этом многолетняя тенденция этого показателя была статистически значима ( $p < 0,01$ ).

Заключительным этапом было проведение регрессионного анализа численности заболевших в местах лишения свободы, БОМЖей и числа заболевших среди всего населения Бурятии. Было установлено, что увеличение (снижение) на одного больного среди лиц находящихся в УИНах дает прирост (уменьшение) 6,6 случаев для населения республики в целом. Ассоциированный коэффициент регрессии между числом заболевших УИН+БОМЖи — числом заболевших по РБ составил  $\pm 9,9$  случая.

Таким образом, можно сделать заключение о неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в РБ и об эпидемиологической роли таких групп риска как больные туберкулезом, находящиеся в местах лишения свободы, и БОМЖи.

Таблица 3

Показатели, характеризующие многолетнюю динамику основных эпидемиологических показателей отдельных социальных групп населения по их доле (%) в структуре заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в РБ за 2004-2012 гг.

Группы сравнения		Показатель				
		М	± m	Уравнение регрессии	Темпы прироста (%)	Значимость тенденции (p)
Впервые заболевшие	БОМЖи	3,7	0,2	$0,09x + 3,3$	3,1	> 0,05
	УИН	11,3	0,7	$-0,4x + 13,4$	-3,8	> 0,05
	БОМЖи + УИН	15,0	0,3	$-0,3x + 16,7$	-2,2	> 0,05
Состоящие на диспансерном учете	БОМЖи	9,8	1,2	$1,1x + 4,1$	16,6	< 0,01
	УИН	15,5	1,1	$-1,0x + 20,2$	-7,1	< 0,01
	БОМЖи + УИН	25,3	0,5	$0,1x + 24,4$	0,5	< 0,05
Умершие от туберкулеза	БОМЖи	14,5	1,0	$1,0x + 9,2$	8,9	< 0,01
	УИН	1,8	0,4	$0,04x + 1,6$	2,6	> 0,05
	БОМЖи + УИН	16,3	0,5	$1,1x + 10,8$	8,5	< 0,01

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зарбуев А.Н. Пенитенциарная система как основной фактор риска в развитии эпидемического процесса туберкулеза на территории республики Бурятия: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. — Иркутск, 2013. — 32 с.
2. Нечаева О.Б., Шестаков М.Б., Скачкова Е.И. и др. Социально-экономические аспекты туберкулеза // Проблемы управления здравоохранением. — 2010. — №6. — С.16-22.
3. Перельман М.И. Противотуберкулезная работа в России с международными организациями, годы 1998-2009. Факты и комментарии // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — Т. 88. № 8. — С. 59-66.
4. Перельман М.И. Противотуберкулезная работа в России с международными организациями, годы 1998-2009. Факты и комментарии // Туберкулез

- и болезни легких. — 2011. — Т. 88. № 9. — С. 63-72.
5. Туберкулез в Российской Федерации 2006 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу используемых в Российской Федерации. — М., 2007. — 126с.
6. Туберкулез в Российской Федерации 2009 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу используемых в Российской Федерации. — М., 2010. — 224 с.
7. Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу используемых в Российской Федерации. — М., 2011. — 280 с.
8. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ. Методы статистической обработки материала. — Новосибирск: НАУКА-ЦЕНТР, 2011. — 156 с.

## REFERENCES

1. Zarbuev A.N. Penitentiary system as a major risk factor in the development of the tuberculosis epidemic process in the Republic of Buryatia. Aftoref. dis. .... doctora medicinskih nauk. — Irkutsk, 2013. — 32 p. (in Russian)
2. Nechayeva O.B. Shestakov M.B. Skachkova E.I. et. al. Socio-economic aspects of tuberculosis // Problems upravleniya zdavoohraneniem. — 2010. — № 6. — P. 16-22. (in Russian)
3. Perelman M.I. TB management in Russia with international organizations, the years 1998-2009. Facts and comments // Tuberculosis i bolezni legkih. — 2011. — Vol. 88, № 8. — P. 59-66. (in Russian)
4. Perelman M.I. TB management in Russia with international organizations, the years 1998-2009. Facts and comments // Tuberculosis i bolezni legkih. — 2011. — Vol. 88, № 9. — P. 63-72. (in Russian)

5. Tuberculosis in the Russian Federation in 2006. Analytical overview of the main statistical indicators used for tuberculosis in the Russian Federation. — Moscow, 2007. — 126 p. (in Russian)
6. Tuberculosis in the Russian Federation in 2009. Analytical overview of the main statistical indicators used for tuberculosis in the Russian Federation. — Moscow, 2010. — 224 p. (in Russian)
7. Tuberculosis in the Russian Federation in 2010. Analytical overview of the main statistical indicators used for tuberculosis in the Russian Federation. — Moscow, 2011. — 280 p. (in Russian)
8. Savilov E.D., Astafev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. Epidemiological analysis. Statistical treatment. — Novosibirsk: NAUKA-CENTER, 2011. — 156 p. (in Russian)

**Информация об авторах:** Астафьев Виктор Александрович — профессор, кафедры, в.н.с., д.м.н., профессор, 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, д. 3, e-mail: astaw48@mail.ru; Савилов Евгений Дмитриевич — заведующий кафедрой, г.н.с., д.м.н., профессор, e-mail: savilov47@gmail.com; Жданова Светлана Николаевна — к.м.н., с.н.с., e-mail: svetnii@mail.ru; Огарков Олег Борисович — к.б.н., заведующий лабораторией, e-mail: obogarkov@mail.ru; Зарбуев Антон Найданович — д.м.н., главный врач, 670004 г. Улан-Удэ, ул. Батожабая, 10, e-mail: rptd\_rb@mail.ru; Кичигина Елена Леонидовна — к.б.н., доцент кафедры, e-mail: kichel@bk.ru

**Information about the Authors:** Astaf'ev Viktor Alexandrovich — Professor, Ph.D., 664003, Irkutsk, K. Marksa str., 3, e-mail: astaw48@mail.ru; Savilov Evgeny Dmitritvich — Head of Department, Ph.D., MD, Professor, e-mail: savilov47@gmail.com; Zhdanova Svetlana Nikolaevna — Ph.D., Senior Scientist, e-mail: svetnii@mail.ru; Ogarkov Oleg Borisovich — Ph.D., Head of Laboratory, e-mail: obogarkov@mail.ru; Zarbuev Anton Naydanovich — MD, chief of Ulan-Ude Dispensary, 670004, Ulan-Ude, Batozhabai st. 10, e-mail: rptd\_rb@mail.ru; Kichigina Elena Leonidovna. — Ph.D., Associate Professor, e-mail: kichel@bk.ru

© ШЕЛЕХОВА Ю.В., ХРАМЦОВА Н.А., КУКЛИН С.Г., МАРКЕЛОВА В.А. — 2014  
УДК 616.33/342 — 002.44 — 036.1

### ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА

Юлия Владимировна Шелехова<sup>1,2</sup>, Наталья Анатольевна Храмова<sup>1</sup>,  
Сергей Германович Куклин<sup>1</sup>, Валентина Александровна Маркелова<sup>2</sup>

(<sup>1</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; <sup>2</sup>Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», гл. врач — к.м.н. Е.А. Семенищева)

**Резюме.** В работе выявлены и изучены факторы, влияющие на возникновение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Исследованы особенности течения язвенной болезни желудка и ДПК у лиц напряженного труда. Обследовано 106 человек, страдающих язвенной болезнью. Проведено полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Показано, что важными факторами, влияющими на течение язвенной болезни желудка и ДПК у работников железнодорожного транспорта, связанных с движением поездов, является не только контаминация *Helicobacter pylori* инфекцией, но и трудовая деятельность пациентов, выполняемая в напряженных условиях.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

### ETIOLOGICAL FACTORS OF STOMACH ULCER AND DUODENUM IN THE WORKERS OF RAILWAY

J.V. Shelekhova<sup>1,2</sup>, N. A. Hramtsova<sup>1</sup>, S.G. Kuklin<sup>1</sup>, V.A. Markelova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Railways Hospital at the Station Irkutsk-Passenger, Russia)



**Summary.** In the work are revealed and studied the factors, which influence the appearance of stomach ulcer (YABZH) and duodenum (DPK). Are investigated the special features of the course of the stomach ulcer and DPK in the persons of the strenuous labor. Are inspected 106 people suffering from ulcer. Is carried out complete clinical, laboratory and instrument investigation. It is shown that by the important factors, which influence the course of the stomach ulcer and DPK in the workers of railway, connected with train traffic, is not only the contamination NR- infection, but also the working activity of patients carried out under the stressed conditions.

**Key words:** stomach ulcer, duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*.

Согласно классическим работам [7], важным этиологическим фактором возникновения язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) является контаминация геликобактерной инфекцией. Однако, в 15-20% язвенный процесс протекает в отсутствии *Helicobacter pylori* (НР) инфекции, где важным фактором является стресс [2,4].

Трудовая деятельность железнодорожных служащих неразрывно связана с условиями хронического нервного напряжения, обусловленная высокой мерой ответственности, обеспечивающей безопасность проводимых железнодорожных перевозок [3,8].

Заблеваемость ЯБЖ и ДПК среди работников железнодорожного (ЖД) транспорта оказывает негативное влияние на сроки нетрудоспособности. Кроме того, используя стандартную эрадикационную схему лечения ЯБЖ и ДПК у данной категории пациентов, не всегда удается добиться полного регресса заболевания.

**Цель работы:** исследовать взаимосвязь между контаминацией НР инфекцией и возникновением ЯБЖ и ДПК у работников железнодорожного транспорта.

### Материалы и методы

Работа выполнена в период с 2008 по 2013 год на базе отделения гастроэнтерологии НУЗ ДКБ на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД».

В исследование было включено 106 пациентов, мужского пола, из которых 50 (47,1%) пациента страдали ЯБЖ и 56 (52,9%) человек — ЯБ ДПК. Средний возраст пациентов составил  $39,2 \pm 11,2$  лет. Все пациенты, включенные в исследование, являлись работниками сферы железнодорожного транспорта.

Пациенты были распределены на основную группу (ОГ): 42 пациента — лица, непосредственно связанные с движением поездов: машинисты, помощники машинистов, монтеры путей.

1 группа клинического сравнения (ГКС 1), 39 пациентов — пациенты, страдающие ЯБЖ и ДПК, работающие в сфере ЖД транспорта, не связанные непосредственно с движением поездов.

2 группа клинического сравнения (ГКС 2), 25 пациентов — ЯБЖ и ДПК у лиц, не относящихся к железнодорожному транспорту (табл. 1).

При распределении пациентов в исследуемых группах по возрасту и локализации язвенного процесса, значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Диагностика и лечение пациентов страдающих ЯБЖ и ДПК госпитализированных в ДКБ ВСЖД проводилась по лечебным стандартам, согласно приказам Минздравсоцразвития России от 17.09.2007 г. №611 и №612.

Всем пациентам была выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с забором биопсийного материала из области язвенного дефекта и определения степени контаминации НР.

Оценку гистологических препаратов осуществляли полуколичественным методом по визуально-аналоговой шкале M.F. Dixon и соавт. (1996) [5] после предварительной окраски гистобиоптатов альциановым синим, гематоксилином Майера и эозином. Для гистобактериоскопии биоптаты разных отделов слизистой оболочки желудка предварительно окрашива-

Таблица 1

Характеристика пациентов клинических групп по возрасту и локализации язвенного процесса

Группы	Число пациентов (n, %)	Число ЯБЖ (n, %)	ЯБДПК (n, %)	Возраст	Значимость различий
основная	42 (39,6 %)	15(35,7%)	27(64,2%)	$38,7 \pm 11,2$	* $p > 0,05$
ГКС 1	39(36,7%)	19(48,7%)	20(51,2%)	$41,2 \pm 10,2$	** $p > 0,05$
ГКС 2	25(23,5%)	9 (36%)	16(64%)	$37,8 \pm 11,8$	*** $p > 0,05$

Примечания: \* — значимость различий между основной и ГКС 1

\*\* — значимость различий между основной и ГКС 2

\*\*\* — значимость различий между ГКС 1 и ГКС 2

ли 0,1% водным раствором акридинового оранжевого, спиртовым раствором тионина по Николаю, а также метиленовым синим по Лефлеру и азур II — эозином по Гимзе, без последующей дифференцировки.

Контаминацию слизистой оболочки желудка НР верифицировали полуколичественным методом по трем степеням: I-я степень (+) — 10-20, II — я степень (++) — 21-50 и III-я степень (+++) — более 50 микробных тел НР в поле зрения при увеличении  $\times 600$  [1].

После выполнения диагностического стандарта назначена схема противоязвенной терапии: при контаминации — эрадикационная терапия, согласно рекомендациям Маастрихт IV [6], при отсутствии контаминации — ингибиторы протонной помпы + цитопротекторы + седативная терапия. По окончании курса терапии выполнялась контрольная ФГДС.

Статистическая обработка непосредственных и отделенных результатов лечения результатов осуществлялось с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 2009 6.0 (StatSoft, USA) для персонального компьютера. Для оценки нормальности распределения данных исследуемой группы пациентов нами использован тест Шапиро-Уилка. Статистически значимых различий данных оценивали по критерию согласия ( $\chi^2$ ). За минимальный порог принимали вероятность  $p = 0,95$ .

### Результаты и обсуждение

Исследование локального статуса язвенного процесса производилось с помощью эндоскопического исследования. Результаты изложены в таблице 2.

При сравнительном анализе полученных результатов, нами не было получено значимых различий в размерах язвенного процесса у пациентов исследуемых групп ( $p > 0,05$ ), тогда как степень контаминации НР инфекцией в ОГ пациентов, был значимо меньше в ГКС 1 и 2 ( $p < 0,05$ ). Более того процент пациентов с наличием язвенного процесса при отсутствии контаминации НР инфекцией было значимо больше в ОГ чем в ГКС 1 и 2 ( $p < 0,05$ ). Тогда как, аналогичные показатели в ГКС 1 и 2

Таблица 2

Характеристика язвенного процесса до лечения

Группы	Длина язвы (M, SD, см)	Ширина язвы (M, SD, см)	Степень Контаминации (M, SD)	Отсутствие контаминации (n, %)
основная	$0,8 \pm 1,0$	$0,7 \pm 0,9$	$1,08 \pm 1,2^*$	19 (45,2%)*
ГКС 1	$0,6 \pm 0,27$	$0,54 \pm 0,23$	$1,51 \pm 1,3^{***}$	10 (25,6%)**
ГКС 2	$0,54 \pm 0,21$	$0,45 \pm 0,26$	$1,57 \pm 1,2^{***}$	6 (24,0%***)

Примечания: \*  $p < 0,05$  — значимость различий между основной и ГКС 1

\*\*  $p < 0,05$  — значимость различий между основной и ГКС 2

\*\*\*  $p > 0,05$  — значимость различий между ГКС 1 и ГКС 2

Таблица 3  
Характеристика язвенного процесса после лечения

Группы	Длина язвы (см)	Ширина язвы (см)	Сроки репарации (сут.)	Отсутствие репарации (n-число пациентов, %)
основная	0,4±0,8	0,37±0,8	11,5± 6,1	8 (19,1%)*
ГКС 1	0,06±0,1	0,07±0,1	12,1± 6,9	2 (5,1%**)
ГКС 2	0,05±0,1	0,04±0,09	11,09± 5,6	1 (4,0%***)

Примечания: \*  $p < 0,05$  - значимость различий между основной и ГКС 1  
 \*\*  $p < 0,05$  — значимость различий между основной и ГКС 2  
 \*\*\*  $p > 0,05$  — значимость различий между ГКС 1 и ГКС 2

значимо не отличались ( $p > 0,05$ ).

Результаты эффективности проведенного лечения представлены в таблице 3.

При сравнительном анализе размеров язвенного дефекта после проведенного лечения и средних сроков репарации язвенного процесса, нами не обнаружено значимых различий в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ), однако, количество пациентов резистентных к про-

водимой терапии было значимо больше в ОГ ( $p < 0,05$ ), чем в контрольных группах. Количество пациентов, с язвенным процессом, резистентном к этиотропной терапии в ГКС 1 и 2 значимо не отличалось ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, контаминация НР инфекцией лиц, непосредственно связанных с движением ЖД транспорта, является не единственным этиотропным фактором. Это подтверждают наши данные о контаминации НР инфекцией и наличием резистентности язвенного процесса у данной категории пациентов к стандартной этиотропной терапии. Тогда как, причины заболеваемости, результаты лечения ЯБЖ и ДПК у лиц, работающих в сфере ЖД транспорта, не связанных с движением поездов, значимо не отличаются от результатов лечения пациентов, не работающих в данной сфере. Таким образом, у работников напряженного труда не всегда ведущей причиной развития ЯБЖ и ДПК является контаминация геликобактерной инфекцией. Нередки случаи стресс-индуцированного поражения, что необходимо учитывать в общеклинической практике при назначении комплексной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Исаков В.А. Методы оценки обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. // Архив патологии. — 1995. — №3. — С. 75-76.
2. Вавилов А.М. Концепция этиопатогенеза язвенной болезни // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. — 2005. — №19. — С. 22-24.
3. Клинические вопросы железнодорожной медицины: Рук-во по железнодорожной медицине. / Под ред. А.З. Цфасман. — М., 1993. — Т. 3. — 270 с.
4. Лапина Т.Л. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепато-

5. Dixon M.F., Genta R., Jardley I., et al. Classification and grading of gastritis. // Am. J. Surg. Pathol. — 1996. — Vol. 20. — P. 1161-1181.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. // Gut. — 2012. — Vol. 61(5). — P. 646-664
7. Marshall B.J. History of the discovery of *C. pylori*. // *Campylobacterpylori* in gastritis and peptic ulcer disease. / M.J. Blaser, ed. — New York, Igaku-Shoin, 1989. — P. 7-24.
8. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatr.Scand. — 1983. — Vol. 67. — P. 361-370.

## REFERENCES

1. Aruin L.I., Isakov V.A. Methods of evaluating the seeding of the mucous membrane of stomach *Helicobacter pylori*. // Arkhiv patologii. — 1995. — №3. — P. 75-76. (in Russian)
2. Vavilov A.M. Concept of etiology and pathogenesis of ulcer diseases. // Sibirskij zurnal gastronterologii i gepatologii. — 2005. — №19. — P. 22-24. (in Russian)
3. Clinical questions of railroad medicine: Hand- in on railroad medicine. / Ed. by. A.Z. Tsfasman. — Moscow, 1993. — Vol. 3. — 270 p. (in Russian)
4. Lapina T.L. Recommendations regarding diagnostics and treatment of the infection Of helicobacter of pylori in adult with the stomach ulcer and duodenum // Rossijskij zurnal gastronterologii, gepatologii i koloproktologii. — 1998. — №1. — P. 105-107. (in Russian)

5. Dixon M.F., Genta R., Jardley I., et al. Classification and grading of gastritis. // Am. J. Surg. Pathol. — 1996. — Vol. 20. — P. 1161-1181.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. // Gut. — 2012. — Vol. 61(5). — P. 646-664
7. Marshall B.J. History of the discovery of *C. pylori*. // *Campylobacterpylori* in gastritis and peptic ulcer disease. / M.J. Blaser, ed. — New York, Igaku-Shoin, 1989. — P. 7-24.
8. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatr.Scand. — 1983. — Vol. 67. — P. 361-370.

**Информация об авторах:** Шелехова Юлия Владимировна — аспирант, врач-гастроэнтеролог: 664005, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Боткина, 10, Тел. (3952) 638-524, e-mail: shelehova.yul@yandex.ru; Храмова Наталья Анатольевна — профессор кафедры, д.м.н.; Куклин Сергей Германович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Маркелова Валентина Александровна — заведующая гастроэнтерологическим отделением.

**Information About the Authors:** Shelekhova Julia Vladimirovna — graduate student, gastroenterologist, 664005, Irkutsk region, Irkutsk, Botkina str., 10, tel. (3952) 638524, e-mail: shelehova.yul@yandex.ru; Khramtsova Natalia Anatolevna — professor of department, MD, PhD, DSc; Kuklin Sergey Germanovich — chairman of department, MD, PhD, DSc, professor; Markelova of Valentina Aleksandrovna — manager by gastroenterology department.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© НИКОЛАЕВ С.М., РАЗУВАЕВА Я.Г., НИКОЛАЕВА И.Г., УБЕЕВА И.П., ДОРЖИЕВ А.М. — 2014  
УДК 615.322

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ПАНКРЕОФИТ»

Сергей Матвеевич Николаев<sup>1,2,3</sup>, Янина Геннадьевна Разуваева<sup>1,3</sup>, Ирина Геннадьевна Николаева<sup>1,3</sup>,  
Ираида Поликарповна Убеева<sup>2,3</sup>, Александр Михайлович Доржиев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, Улан-Удэ, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов;

<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Верлан; <sup>3</sup>Бурятский государственный университет, Улан-Удэ, ректор — д.п.н., чл.-корр. РАО С.В. Калмыков)

**Резюме.** Цель работы: определение фармакологических свойств растительного средства «Панкреофит». Исследования проведены на 78 белых крысах линии Wistar. Фармакологические свойства фитосредства изучали согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2005). Установлено, что «Панкреофит» в дозе 300 мг/кг обладает выраженной противовоспалительной активностью при асептическом перитоните, уменьшая объем внутрибрюшинной жидкости и степень дегрануляции тучных клеток; гипогликемической активностью, снижая уровень глюкозы в сыворотке крови при алиментарной гликемии. Наряду с этим, испытуемый фитоэкстракт оказывает анальгезирующее действие, уменьшая количество «уксусных корчей».

**Ключевые слова:** растительное средство «Панкреофит», противовоспалительная, анальгетическая, гипогликемическая активность.

## PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE PLANT REMEDY «PANKREOPHYT»

S.M. Nikolaev<sup>1,2,3</sup>, Ya.G. Razuvaeva<sup>1,2</sup>, I.G. Nikolaeva<sup>2,3</sup>, I.P. Ubeeva<sup>1,3</sup>, A.M. Dorzhiev<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Institute of General and Experimental Biology SB RAS; <sup>3</sup>Buryat State University, Russia)

**Summary.** The aim of the work: determination of pharmacological properties of the herbal remedy «Pankreophyt». The studies were carried out on 78 white Wistar rats. Pharmacological properties of the herbal remedy were studied according to the «Manual on the experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances» (2005). It has been established that «Pankreophyt» in the dose of 300 mg/kg has a marked anti-inflammatory activity in aseptic peritonitis, reducing the volume of peritoneal fluid and degranulation level of mast cells; hypoglycemic activity, reducing the level of glucose in the blood serum in alimentary glycemia. Besides, the tested herbal remedy has analgesic effect, reducing the amount of «acetic cramps».

**Key words:** herbal remedy «Pankreophyt», anti-inflammatory, analgesic and hypoglycemic activity.

Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных заболеваний в хирургической практике, при этом актуальным остается применение консервативных мероприятий в лечении указанной патологии и, как следствие, поиск новых лекарственных препаратов, обладающих панкреопротекторными свойствами [6, 14]. Перспективным направлением в фармакотерапии панкреатитов признается применение средств растительного происхождения, отличающихся, как правило, широтой терапевтического действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью длительного применения без риска возникновения токсических реакций [4]. «Панкреофит» — условное название комплексного растительного средства, представляющее собой сумму экстрактивных веществ из 7 видов растительного сырья: *Bidens tripartita* L. (трава), *Gnaphalium uliginosum* L. (трава), *Hypericum perforatum* L. (трава), *Calendula officinalis* L. (соцветия), *Inula helenium* L. (корни), *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz (побеги) и *Vaccinium myrtillus* L. (побеги). Способ получения данного средства защищен патентом [2]. Ранее в экспериментах на животных установлено, что «Панкреофит» обладает выраженной панкреопротекторной активностью при остром панкреатите [11].

**Цель работы:** определение фармакологических свойств растительного средства «Панкреофит».

### Материалы и методы

Исследования выполнены на 78 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 200-220 г. Содержание животных соответствовало «Правилам ла-

бораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики» от 19.06.2003 г. и правилами, принятыми «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST №123» от 18.03.1986 (Страсбург, 1986).

Противовоспалительные свойства «Панкреофита» исследовали на модели острого перитонита [1]. Критерием выраженности острого воспалительного процесса являлись объем экссудата в брюшной полости и процент дегранулированных тучных клеток в брыжейке. Анальгетическую активность фитоэкстракта оценивали на модели «уксусных корчей» [13]. Подсчет «корчей» проводили в течение 20 минут после внутрибрюшинного введения 0,75% водного раствора уксусной кислоты. В данных сериях исследования «Панкреофит» в дозе 300 мг/кг вводили *per os* животным опытной группы в течение 7 дней, последний раз за 30 минут до начала эксперимента. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды очищенной по аналогичной схеме. При оценке противовоспалительной активности «Панкреофита» использовали препарат сравнения каледфлон в дозе 100 мг/кг.

Гипогликемическое действие «Панкреофита» оценивали в соответствии с методическими указаниями [13] по содержанию глюкозы в сыворотке крови с помощью анализатора «Эксан-Г» (Россия) натощак и на фоне сахарной нагрузки (4 г/кг). Испытуемое средство вводили

Влияние «Панкреофита» и калефлона на объем внутрибрюшинной жидкости и количество дегранулирующих тучных клеток белых крыс при асептическом перитоните

Таблица 1

Группы животных	Объем внутрибрюшинной жидкости, мл	Количество дегранулирующих тучных клеток, %
Интактная (H <sub>2</sub> O), n=8	0,2±0,01	5,4 ±0,20
Контрольная (AgNO <sub>3</sub> + H <sub>2</sub> O), n=8	0,9±0,03	87,2 ±3,21
Опытная (AgNO <sub>3</sub> + «Панкреофит»), n=8	0,6±0,04*	42,1±2,34*
Опытная (AgNO <sub>3</sub> + калефлон), n=8	0,5±0,02*	35,6±3,01*

Примечание: \* — здесь и далее различия статистически значимы между данными контрольной и опытной групп при P ≤ 0,05; n — количество животных в группе.

животным однократно per os в дозах 150, 300 и 600 мг/кг в форме водного раствора за 1 час до проведения исследований.

Значимость различий между указанными параметрами среди опытной и контрольной групп животных оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали существенными при p ≤ 0,05 [5].

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что у животных контрольной группы на фоне инъекции серебра нитрата наблюдалось увеличение количества внутрибрюшинной жидкости и тотальная дегрануляция тучных клеток по сравнению

Влияние «Панкреофита» на количество укусных корчей у белых крыс

Показатели	Группы животных	
	Контрольная (0,75% CH <sub>3</sub> COOH + H <sub>2</sub> O), n=7	Опытная (0,75% CH <sub>3</sub> COOH + «Панкреофит»), n=7
Латентный период, мин	6,6±0,59	6,8±0,67
Количество корчей	10,5±0,81	5,5±0,48*

с показателями животных интактной группы, что свидетельствует о выраженном воспалительном процессе. Введение животным «Панкреофита» и калефлона, ограничивало развитие воспалительного процесса. В частности, у животных указанных опытных групп объем внутрибрюшинной жидкости был на 33% и 44% ниже аналогичного показателя животных контрольной группы, количество дегранулирующих тучных клеток — в 2,0 и 2,4 раза соответственно.

Таким образом, механизм противовоспалительной активности «Панкреофита» связан как с его неспецифическим противовоспалительным действием, так и со способностью блокировать высвобождение медиаторов воспаления тучными клетками, за счет мембраностабилизирующего действия [15], обусловленного содержащимися в испытуемом экстракте биологически активными веществами: флавоноиды (лютеолин-7-гликозид, апигенин, гиперозид, рутин, витексин, дигидрокверцетин и кверцетин), органические кислоты (коричная, галловая, кофейная, цикориевая), полисахариды (инулин, псевдоинулин, инулицин) и другие соединения [7].

На модели «укусных корчей» у испытуемого фитос-

Таблица 3

Влияние «Панкреофита» на содержание глюкозы в сыворотке крови белых крыс

Группы животных	Содержание глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л	
	Без нагрузки глюкозой	Нагрузка глюкозой (4 г/кг)
Контрольная (H <sub>2</sub> O), n=8	7,1±0,01	13,9±1,01
Опытная («Панкреофит», 150 мг/кг), n=8	7,0±0,05	12,8±1,12
Опытная «Панкреофит», 300 мг/кг), n=8	6,9±0,02	8,0±0,77*
Опытная («Панкреофит», 600 мг/кг), n=8	6,8±0,10	10,6±0,48

редства выявлена анальгетическая активность (табл. 2). Так, на фоне введения «Панкреофита» количество «корчей» у животных опытной группы уменьшалось в 1,9 раза по сравнению с таковым животных контрольной группы.

Известно, что острый панкреатит сопровождается скрытыми нарушениями эндокринной функции поджелудочной железы [9], а на фоне 70% потери массы поджелудочной железы наблюдается развитие сахарного диабета [3]. На основании этого было проведено исследование гипогликемического действия «Панкреофита». Установлено, что на фоне сахарной нагрузки уровень глюкозы в сыворотке крови у животных контрольной группы и у крыс, получавших «Панкреофит» в дозе 150 мг/кг, повышается в среднем 1,9 раза по сравнению с показателями натощак. У животных, получавших «Панкреофит» в дозах 300 и 600 мг/кг, содержание глюкозы в сыворотке крови после сахарной нагрузки было ниже аналогичного показателя в контроле на 43% и 24% соответственно. При этом, «Панкреофит» в указанных дозах не оказывал значимого влияния на базовый уровень глюкозы в сыворотке крови. Выявленное гипогликемическое действие «Панкреофита» обусловлено гармоничным взаимодействием биологически активных веществ, входящих в состав его компонентов. Так, по данным литературы, гипогликемическое действие проявляет гликозидная группа черники обыкновенной — неомиртиллин [10]. Положительное воздействие на углеводный обмен установлено у препаратов девясила высокого; предполагается, что указанное действие обусловлено полисахаридом инулином [12]. В частности, повышенное содержание инулина в корнях девясила высокого позволяет активировать инсулиннезависимые механизмы углеводного обмена, так как при гидролизе инулин расщепляется с образова-

Таблица 2

нием фруктозы, утилизация которой тканями не требует посреднического действия инсулина [10]. Входящий в состав «Панкреофита» пятилистник кустарниковый также обладает выраженными гипогликемическими свойствами [8].

Таким образом, установлено, что «Панкреофит» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг обладает выраженной противовоспалительной активностью, способностью благоприятно воздействовать на углеводный обмен, снижая уровень глюкозы после сахарной нагрузки. Наряду с этим, испытуемый фитоэкстракт оказывает анальгезирующее действие. Полученные результаты аргументируют целесообразность применения растительного средства «Панкреофит» в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний поджелудочной железы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров П.Н., Сперанская Т.В., Бобков Ю.Г. и др. Влияние рутин и эскуламина на некоторые модели асептического воспаления // Фармакология и токсикология. — 1986. — № 1. — С. 84-86.
2. Доржиев А.М., Разуваева Я.Г., Николаев С.М. и др. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства «Панкреофит» при остром панкреатите у белых крыс // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — Т. 75, № 8. — С. 65-68.
3. Кашкина Е.И., Куницына М.А. Соотношение структурных изменений ткани поджелудочной железы с риском развития сахарного диабета у больных хроническим панкреатитом // Медицинский альманах. — 2010. — № 3. — С. 99-102.
4. Куркин В.А. Лекарственные растения как источник импортозамещающих препаратов // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 8-1. — С. 139-142.
5. 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 медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76, № 1. — С. 5-8.

6. Малков И.С. Лечение острого панкреатита: поиски и решения // Практическая медицина. — 2010. — № 2 (41). — С. 24-29.

7. Николаев С.М., Николаева И.Г., Разуваева Я.Г., Доржиев А.М. Антиоксидантная активность нового панкреозащитного средства «Панкреофит» и изучение его флавоноидного состава // Химико-фармацевтический журнал. — 2011. — Т. 45, № 5. — С. 22-24.

8. Николаева И.Г., Хобракова В.Б., Арьяева М.М. Пятилистник кустарниковый (курильский чай кустарниковый). — Улан-Удэ, 2001. — 110 с.

9. Новохатний П.В. Эндокринная функция поджелудочной железы при остром панкреатите // Запорожский медицинский журнал. — 2014. — № 1(82). — С. 80-82.

10. Пастушенков А.В. Растения — антигипоксанты. — СПб., 1991. — 96 с.

11. Патент № 2410113 Российская федерация, мпк<sup>51</sup> А61К36/00 (2006.01) Лекарственное средство, обладающее антиоксидантной и панкреозащитной активностью/ С.М. Николаев, И.Г. Николаева, Я.Г. Разуваева, А.О. Занданов, А.М. Доржиев. — № 2009112762/15; заявл. 06.04.2009; опубл. 20.10.2011, Бюл. № 3. — 4 с.

12. Пашицкий В.Г., Зеленская И.Л., Поветьева Т.Н. Деясил высокий (*Urnula helenium* L.) — источник новых лекарственных средств // Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарственных растений. — Новосибирск, 1998. — С. 146-147.

13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. — М., 2005. — 832 с.

14. Фирсова В.Г., Паршиков В.В. Тяжелый острый панкреатит: современные возможности консервативного лечения // Современные технологии в медицине. — 2011. — № 3. — С. 126-129.

15. Dorzhiev A.M., Toropova A.A., Razuvaeva Ya.G. Membrano-stabilizing activity of «Pankreophyt» // Mat. III Inter. Scien. Conf. «Traditional medicine: A Current situation and perspectives of development». — Ulan-Ude, 2008. — P. 104.

## REFERENCES

1. Aleksandrov P.N., Speranskaja T.V., Bobkov J.G., et al. Influence routine and eskulamine on some to a fashion-whether of an aseptic inflammation // Pharmacologiya i toxicologiya. — 1986. — № 1. — P. 84-86. (in Russian)

2. Dorgiev A.M., Razuvaeva Ya.G., Nicolaev S.M., et al. Pharmacoterapeutic efficiency of complex phytoremedy «Pankreophyt» on acute chloraethyl-induced pancreatitis at wite rats // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). — 2007. — Vol. 75, № 8. — P. 65-68. (in Russian)

3. Kunitsyna M.A., Kashkina E.I. The correlation of structural changes of tissue of pancreas with the risk of the development of diabetes mellitus of patients with chronic pancreatitis // Meditsinskiy al'manach. — 2010. — № 3. — P. 99-102. (in Russian)

4. Kurkin V.A. The medicinal plants as the sources of domestic preparations // Fundamentalnye isledovaniya. — 2013. — № 8-1. — P. 139-142. (in Russian)

5. Majboroda 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 zurnal (Irkutsk). — 2008. — Vol. 76, № 1. — P. 5-8. (in Russian)

6. Malkov I.S. Treatment of acute pancreatitis: the search and decision // Prakticheskaya medicina. — 2010. — № 2 (41). — P. 24-29. (in Russian)

7. Nikolaev S.M., Nikolaeva I.G., Razuvaeva Y.G., Dorzhiev A.M. Antioxidant activity and flavonoid composition of the new pancreoprotective preparation Pancreophyt // Kchimiko-farmatsevticheskij zurnal. — 2011. — V.45, № 5. — P. 279-281. (in Russian)

8. Nikolaeva I.G., Khobrakova V.B., Aryaeva M.M. Pentaphylloides fruticosa. — Ulan-Ude, 2001. — 110 p.

9. Novokhatny P.V. Endocrine pancreatic function in acute pancreatitis // Zaporogskiy meditsinskiy zhurnal. — 2014. — № 1(82). — P. 80-82. (in Russian)

10. Pastushenkov A.V. Plants — antihypoxants. — St. Petersburg, 1991. — 96 p. (in Russian)

11. Патент № 2410113 Russian Federation, мпк<sup>51</sup> А61К36/00 (2006.01) Medical product possessing antioxidant and pankreoprotectiv activity / S.M. Nikolav, I.G. Nikolaeva, Ya.G. Razuvaeva, A.O. Zandanov, A.M. Dorzhiev. — №2009112762/15; the demand. 4/6/2009; Bjul is published 10.20.2011. № 3. — 4 p. (in Russian)

12. Pashinsky V.G., Zelenska I.L., Poveteva T.N. Unula helenium L. — a source of new medicines // Physiological and biochemical aspects of the study of medicinal plants. — Novosibirsk, 1998. — P. 146-147. (in Russian)

13. Manual on the experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances / Ed. R.W. Habriev. — Moscow, 2005. — 832 p. (in Russian)

14. Firsov V.G., Parshikov V.V. Severe acute pancreatitis: contemporary possibilities of conservative treatment ITATION // Sovremennye tehnologii v meditsine. — 2011. — № 3. — P. 126-129. (in Russian)

15. Dorzhiev A.M., Toropova A.A., Razuvaeva Ya.G. Membrano-stabilizing activity of «Pankreophyt» // Mat. III Inter. Scien. Conf. «Traditional medicine: A Current situation and perspectives of development». — Ulan-Ude, 2008. — P. 104.

**Информация об авторах:** 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, ОБАВ, тел. (3012) 433463, e-mail: tatur75@mail.ru; Николаев Сергей Матвеевич — д.м.н., профессор; Разуваева Янина Геннадьевна — старший научный сотрудник, д.б.н.; Николаева Ирина Геннадьевна — старший научный сотрудник, д.фарм.н.; Убеева Ираида Поликарповна — д.м.н., профессор; Доржиев Александр Михайлович — старший преподаватель, к.м.н.

**Information About the Authors:** 670047, Ulan-Ude, Sakhiyanova str. 6, tel. (3012) 433713, fax (3012) 433034, E-mail: tatur75@mail.ru; Nikolaev Sergey Matveevich — Doctor of medical science, professor; Razuvaeva Yanina Gennadyevna — Doctor of biological science, scientific researcher; Nikolaeva Irina Gennadyevna — Doctor of Pharmaceutical Science, scientific researcher; Ubeeva Iraida Polikarpovna — Doctor of medical science, professor; Dorzhiev Alexander Michaylovich — Candidate of medical science PhD, Senior Lecturer.

© ХОБРАКОВА В.Б., НИКОЛАЕВ С.М. — 2014  
УДК 615.32: 612.017.1

## ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА «ПАНКРЕОФИТ» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ

Валентина Бимбаевна Хобракова<sup>1,3</sup>, Сергей Матвеевич Николаев<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, Улан-Удэ, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов;  
<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, директор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах; <sup>3</sup>Бурятский государственный университет, Улан-Удэ, ректор — чл.-корр. РАО, проф. С.В. Калмыков)

**Резюме.** В опытах на мышах линий СВА и F<sub>1</sub> (СВАхС57Bl/6) установлено иммунокорригирующее действие сухого экстракта «Панкреофит». Показано, что испытуемое средство способно ослаблять супрессивное действие

цитостатика азатиоприна на антителогенез, клеточноопосредованную иммунную реакцию гиперчувствительности замедленного типа и фагоцитоз макрофагов, что выражается в повышении иммунологических показателей.

**Ключевые слова:** сухой экстракт «Панкреофит», иммунитет, иммуномодулятор, иммунодефицит, азатиоприн, антителообразование, гиперчувствительность замедленного типа, фагоцитоз.

### IMMUNOCORRECTING EFFECT OF THE DRY EXTRACT "PANKREOPHYT" IN EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENCY

V.B. Khobrakova, S.M. Nikolayev

(<sup>1</sup>Institute of General and Experimental Biology of SD RAS, Ulan-Ude; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk; <sup>3</sup>Buryat State University, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** The immunocorrecting activity of the dry extract "Pankreophyt" has been established in experiments on the CBA and F<sub>1</sub> (CBAxС57Bl/6) mice. The dry extract is capable to decrease suppressive action of cytostatic azathioprin on antibody genesis, cellular indirect immune reaction —hypersensitivity of slow type and phagocytosis of macrophages, what is expressed by the increasing of immune indices.

**Key words:** the dry extract "Pankreophyt", immunity, immunomodulator, immunodeficiency, azathioprin, antibody genesis, hypersensitivity of slow type, phagocytosis.

Ухудшение экологической обстановки, широкое внедрение химии в быту и на производстве, возникновение антибиотикоустойчивых форм инфекционных возбудителей, стрессовые ситуации ведут к росту патологических состояний, сопровождающихся нарушениями в иммунном статусе человека, вплоть до развития вторичных иммунодефицитных состояний. В связи с создавшейся ситуацией актуален поиск новых иммуномодуляторов, обладающих мягким действием и способных воздействовать только на измененные звенья иммунной системы [9]. В этом плане перспективными являются лекарственные средства растительного происхождения. Преимущество лекарственных растений заключается в том, что они действуют на организм всем комплексом содержащихся в них веществ [1,3,6]. В связи с этим, проблема поиска и создания новых, эффективных, иммунокорректирующих лекарственных средств по современной технологии, позволяющей извлечь максимальное количество биологически активных веществ из растений, является актуальной. Максимальный выход биологически активных веществ из растений обеспечивается при получении из них сухих экстрактов, к преимуществу которых можно отнести стойкость при хранении, удобство при приеме больными. Сухой экстракт представляет собой легкорастворимый в воде или водно-спиртовых смесях комплекс биологически активных веществ и удобен при стандартизации. Объектом настоящего исследования явилось комплексное растительное средство, условно названное «Панкреофит», представляющее собой сумму экстрактивных веществ из 7 видов растительного сырья: трава череды трехраздельной (*Bidens tripartita* L.), сушеницы топяной (*Gnaphalium uliginosum* L.) и зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.), соцветия календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.), корни девясила высокого (*Inula helenium* L.), побеги пятилистика кустарничкового (*Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz) и черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.).

Цель работы: определение иммунокорректирующего действия сухого экстракта «Панкреофит» в отношении клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной азатиоприном.

#### Материалы и методы

Эксперименты проведены на мышах самцах линий CBA и F<sub>1</sub> (CBAxС57Bl/6) массой 18-20 г. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г.) и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом.

Действие исследуемого средства было изучено на интактных животных и мышах, 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 [2].

Сухой экстракт «Панкреофит» вводили 1 опытной группе интактных мышей и 2 опытной группе мышей на фоне азатиоприна в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг перорально 1 раз в сутки 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. J. Cunningham (1965) [10]. Мышей иммунизировали внутрибрюшинно 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 [5]. Мышей сенсibilizировали внутрибрюшинным введением 0,1 %-ой взвеси эритроцитов барана (ЭБ) в физиологическом растворе. На 4-е сутки под подошвенный апоневроз задней лапки вводили разрезающую дозу антигена —50 мкл 50%-ой взвеси ЭБ. В контралатеральную лапку инъецировали физиологический раствор в том же объеме. Оценку реакции ГЗТ проводили спустя 24 часа по разнице массы опытной (Р<sub>о</sub>) и контрольной (Р<sub>к</sub>) лапок.

Состояние макрофагального звена иммунного ответа оценивали в реакции фагоцитоза перитонеальных макрофагов в отношении *Staphylococcus aureus in vitro*, при этом оценивали следующие показатели фагоцитоза: активность (процент фагоцитирующих клеток из общего числа подсчитанных клеток) и интенсивность (среднее число *St. aureus*, поглощенное одной клеткой) [8].

Значимость различий между сравниваемыми группами оценивали по критерию Манна-Уитни с применением пакета программ Biostat 6.0. Различия считали значимыми при вероятности 95% ( $p \leq 0,05$ ) [4].

#### Результаты и обсуждение

При исследовании влияния «Панкреофита» на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что испытываемое средство восстанавливает индекс реакции ГЗТ (ИР ГЗТ) в условиях азатиоприновой иммуносупрессии. Введение азатиоприна приводило к снижению ИР ГЗТ на 36% по сравнению с тем же показателем в интактной группе (табл.1). При введении испытываемого средства на фоне иммунодепрессии наблюдали увеличение ИР ГЗТ в 1,5 раза по сравнению с контролем. При введении «Панкреофита» интактным животным уста-

новлено, что данное средство не изменяет показатели клеточного иммунитета у интактных животных.

Таблица 1

Влияние «Панкреофита» на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

№ п/п	Группы животных	ИР ГЗТ, %
1	Интактная (n=10)	22,1±1,80
2	Контрольная (Азатиоприн —Аз) (n=8)	14,2±1,27
3	Опытная 1 (Аз+ «Панкреофит») (n=8)	20,8±1,64*
4	Опытная 2 («Панкреофит») (n=8)	23,4±1,15

Примечание: здесь и далее n — количество животных в группе, \* — означает, что разница существенна ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

Полученные результаты по оценке влияния «Панкреофита» на состояние гуморального звена иммунного ответа показали, что исследуемое фитосредство устраняет азатиоприновую иммуносупрессию, что проявляется в увеличении абсолютного и относительного количества АОК в 1,7 и 1,5 раза, соответственно, по сравнению с контролем (табл.2).

Таблица 2

Влияние «Панкреофита» на антителообразование

Группы животных	Количество АОК	
	на селезенку	на $10^6$ спленоцитов
Интактная (n=8)	70773±3061	440±33
Контрольная (Азатиоприн -Аз) (n=8)	33075±2831	271±18
Опытная 1 (Аз+ «Панкреофит») (n=8)	56550±1849*	419±14*
Опытная 2 («Панкреофит») (n=8)	60572±3266	403±26

При введении «Панкреофита» интактным животным установлено, что данное средство не изменяет показатели гуморального иммунитета у интактных животных.

Как следует из данных табл. 3, введение «Панкреофита» на фоне азатиоприна стимулирует функциональную активность макрофагов, что выражается в увеличении активности и интенсивности фагоцитоза в 1,5 и 1,4 раза, соответственно, по сравнению с таковыми в контрольной группе. При введении «Панкреофита» интактным животным установлено, что данное средство не изменяет показатели макрофагального иммунитета у интактных животных.

Таблица 3

Влияние «Панкреофита» на функциональную активность перитонеальных макрофагов

Группы животных	Показатели фагоцитоза	
	Активность	Интенсивность
Интактная (n=8)	80,3±3,08	7,9±0,43
Контрольная (Азатиоприн -Аз) (n=8)	48,8±4,39	4,1±0,17
Опытная 1 (Аз+ «Панкреофит») (n=8)	73,2±5,45*	5,3±0,36*
Опытная 2 («Панкреофит») (n=8)	67,6±3,21	6,8±0,48

Таким образом, «Панкреофит» способен ослаблять супрессивное действие азатиоприна на показатели клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа. Исследуемый экстракт не изменяет показатели иммунитета интактных животных. Это свойство изучаемого экстракта очень важно, поскольку оно присуще лишь истинным иммуномодуляторам, обладающим активностью только в условиях повреждения иммунитета.

Эффективность панкреозащитного средства обусловлена совокупным действием комплекса биологически активных веществ, преимущественно, флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами, дубильными веще-

ствами, тритерпеновыми сапонинами, полисахаридами, каротиноидами, витаминами, обладающими выраженными иммуномодулирующими свойствами [1,3,6,7,11].

Полученные данные позволяют заключить, что сухой экстракт «Панкреофит» является эффективным иммунокорректирующим средством, что аргументирует целесообразность его применения в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бакуридзе А.Д., Курцикидзе М.Ш., Писарев В.М. и др. Иммуномодуляторы растительного происхождения // Химико-фармацевтический журн. — 1993. — №8. — С. 43-47.
2. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. — М., 1985. — 256с.
3. Лазарева Д.Н., Плечев В.В., Моругова Т.В., Самигуллина Л.И. Растения, стимулирующие иммунитет. — Уфа, 2005. — 96 с.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М., 1990. — 352 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. — М., 2005. — С. 80.
6. Токешова Л.Е. Лекарственные растения и их препараты, используемые в качестве иммуномодуляторов // Материалы II Международной конференции «Натуральные продукты: химия, технология и медицинские перспективы». — Алматы, 2007. — С. 161.
7. Толкачев О.Н., Шипулина Л.Д., Шейченко О.П. Новые растительные полифенолы — активные противовирусные агенты и иммуномодуляторы // Int. J. Immunorehabil. — 1999. — № 14. — С. 9.
8. Фрейдлин И.С. Использование культуры мышинных перитонеальных макрофагов в качестве модели для изучения клеток мононуклеарной фагоцитарной системы организма и их изменений под влиянием биологически активных веществ: Методические рекомендации. — Ленинград, 1976. — С. 8-10.
9. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // Российский аллергологический журнал. — 2005. — № 4. — С. 30-43.
10. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. — 1965. — Vol.207. — № 5001. — P.1106-1107.
11. Kraus J., Franz G. Immunomodulating effects of polysaccharides from medicinal plants // Chem. Pharm. Bull. — 1992. — Vol. 40. — №2. — P. 314-317.

## REFERENCES

1. Bakuridze A.D., Kurtsikidze M.Sh., Pisarev V.M., et al. Immunomodulators of plant origin // Khimiko-farmatsevticheskij zurnal. — 1993. — № 8. — P. 43-47.
2. Lazareva D.N., Alekhin E.K. Immune stimulants. — Moscow, 1985. — 256 p.
3. Lazareva D.N., Plechev V.V., Morugova T.V., Samigullina L.I. Plants, stimulating immunity. — Ufa, 2005. — 96 p.
4. Lakin G.Ph. Biometrics. — Moscow, 1990. — 352 p.
5. instructions to experimental (pre-clinical) studies of new pharmacological substances / Edited R.U. Khabriev. — Moscow, 2005. — P. 80.
6. Tokeshova L.E. Medicinal plants and their preparations used as immunomodulators // Materials of the II International Conference «Natural Products: Chemistry, Technology and Medicinal Perspectives». — Almaty, 2007. — P. 161.
7. Tolkahev O.N., Shipulina L.D., Sheichenko O.P. New plant polyphenols — active antiviral agents and immunomodulators // Int. J. Immunorehabil. — 1999. — №14. — P. 9.
8. Phreidlin I.S. The use of culture of murine peritoneal macrophages as a model for the study of cells, mononuclear phagocytic body systems and their changes under the influence of biologically active substances: Methodical recommendations. — Leningrad, 1976. — P. 8-10.
9. Khaitov P.M., Pinegin B.V. Modern immunomodulators. Classification, mechanism of action // Rossijskij allergologicheskij Zurnal. — 2005. — № 4. — P. 30-43.
10. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. — 1965. — Vol. 207. № 5001. — P.1106-1107.
11. Kraus J., Franz G. Immunomodulating effects of polysaccharides from medicinal plants // Chem. Pharm. Bull. — 1992. — Vol. 40. № 2. — P. 314-317.

**Информация об авторах:** Хобракова Валентина Бимбаевна — д.б.н., доцент; Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел: (3012)43-47-43, факс: (3012)43-30-34, e-mail: val0808@mail.ru; Николаев Сергей Матвеевич — д.м.н., профессор; Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел: (3012)43-34-63, факс: (3012)43-30-34, e-mail: smnikolaev@mail.ru

**Information about authors:** Khobrakova Valentina Bimbaevna — doctor of biological sciences, associate professor; 670047, Ulan-Ude, Sahyanovoi St., 6; tel.: (3012)43-47-43, fax: (3012)43-30-34, e-mail: val0808@mail.ru; Nikolaev Sergei Matveevich — doctor of medical sciences, professor; 670047, Ulan-Ude, Sahyanovoi St., 6; tel.: (3012)43-34-63, fax: (3012)43-30-34, e-mail: smnikolaev@mail.ru

© РАЗУВАЕВА Я.Г., КУХАРЕНКО Н.С., ИВАНОВА Ю.В., НИКОЛАЕВ С.М., ВЕРЛАН Н.В., УБЕЕВА И.П. — 2014  
УДК 615.322

## НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА *HUMULUS LUPULUS* ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ

Янина Геннадьевна Разуваева<sup>1,3</sup>, Наталья Степановна Кухаренко<sup>1</sup>, Юлия Валентиновна Иванова<sup>3</sup>,  
Сергей Матвеевич Николаев<sup>1,2,3</sup>, Надежда Вадимовна Верлан<sup>2</sup>, Ираида Поликарповна Убеева<sup>2,3</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>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Верлан; <sup>3</sup>Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ, ректор — д.п.н., чл.-корр. РАО С.В. Калмыков)

**Резюме.** Цель работы: определение нейропротективных свойств экстракта сухого хмеля обыкновенного при хроническом эмоциональном стрессе. Исследования проведены на 48 белых крысах линии Wistar. Нейропротективные свойства фитосредства изучали согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2005). Установлено, что экстракт хмеля обыкновенного на фоне хронического эмоционального стресса увеличивает количество заходов и время пребывания в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, стимулирует выработку условного рефлекса и вызывает сохранность памятного следа в отдаленные после обучения сроки в тесте «Условный рефлекс пассивного избегания». Способность экстракта хмеля обыкновенного восстанавливать эмоциональное состояние и когнитивные функции животных в условиях стресса происходит за счет ослабления нарушений нейромедиаторных систем.

**Ключевые слова:** экстракт сухой хмеля обыкновенного, эмоциональный стресс, нейропротективные свойства, катехоламины.

## NEUROPROTECTIVE EFFECT OF THE DRY EXTRACT FROM *HUMULUS LUPULUS* IN CHRONIC EMOTIONAL STRESS

Ya.G. Razuvaeva<sup>1,3</sup>, N.S. Kucharenko<sup>1</sup>, Yu.V. Ivanova<sup>3</sup>, S.M. Nikolaev<sup>1,2,3</sup>, N.V. Verlan<sup>2</sup>, I.P. Ubeeva<sup>2,3</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Institute of General and Experimental Biology SB RAS; <sup>3</sup>Buryat State University, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** The aim of the work: to determine the neuroprotective properties of *Humulus lupulus* dry extract in chronic emotional stress. The studies were carried out on 48 white Wistar rats. Neuroprotective properties of the plant remedy were studied according to the "Manual on the experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances" (2005). It has been established that the *Humulus lupulus* dry extract increases the number of outputs and staying period in the open branch of the lifted crosswise labyrinth and stimulates the development of conditioned reflex of passive avoiding in animals and causes the safety of a memorable trace in the remote period after training in the passive avoidance reaction (PAR) test. The property of *Humulus lupulus* extract to restore the emotional state and cognitive functions of the animal in stress conditions is due to the weakening of neurotransmitter systems disturbances.

**Key words:** *Humulus lupulus* dry extract, emotional stress, neuroprotective properties, catecholamine.

В настоящее время отмечается значительный интерес исследователей к нейропротективным средствам, созданных на основе растительного сырья, что обусловлено их низкой токсичностью, высокой эффективностью, широким спектром терапевтического действия, относительной дешевизной по сравнению с синтетическими препаратами [4, 7]. К числу перспективных растений следует отнести эфиромасличное растение — хмель обыкновенный (*Humulus lupulus* L., семейство коноплевых — *Cannabaceae*), соплодия которого до недавнего времени применялись только в народной медицине [11]. В настоящее время соплодия хмеля обыкновенного включены в фармакопеи 16 стран мира. На основе сырья данного растения за рубежом (Германия, Швейцария, Франция) производится свыше 30 лекарственных препаратов, применяющихся в качестве противовоспалительных, обезболивающих, антиоксидантных, бактерицидных и антиаллергических средств. В России соплодия хмеля разрешены к использованию в качестве анальгезирующего, противозвонного, седативного, снотворного средств и входят в состав таких препаратов, как уролесан, валокордин и валоседан, а

также в состав различных сборов [2, 10]. В этой связи, актуальным является исследование нейропротективных свойств экстракта сухого соплодий хмеля обыкновенного при патологических состояниях сопровождающихся тревожными расстройствами.

**Цель работы:** определение нейропротекторной активности экстракта сухого хмеля обыкновенного (ЭСХО) при хроническом эмоциональном стрессе.

### Материалы и методы

Исследования выполнены на 48 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 180-200 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу Минздрава России №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 использова-



Влияние ЭСХО на поведение белых крыс в приподнятом крестообразном лабиринте при хроническом эмоциональном стрессе

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H <sub>2</sub> O), n=12	Контрольная (стресс + H <sub>2</sub> O), n=12	Опытная (стресс + ЭСХО), n=12	Опытная (стресс + ЭВ), n=12
Количество заходов				
Закрытый рукав	2,3±0,41	1,5±0,17	2,5±0,48	2,0±0,32
Открытый рукав	1,4±0,17	0,7±0,16	2,2±0,18*	1,0±0,16
Время пребывания, сек				
Закрытый рукав	518,8±40,27	577,8±3,22	520,2±22,90	542,7±20,96
Открытый рукав	57,1±8,18	11,3±4,80	42,3±6,45*	43,0±14,03*
Центральная площадка	25,0±3,49	10,3±1,12	25,7±1,93*	14,3±1,77

Примечание: \* — здесь и далее различия статистически значимы между данными контрольной и опытной групп при  $P \leq 0,05$ ; n — количество животных в группе.

нием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Эмоциональный стресс моделировали помещением крыс в тесные пластиковые цилиндры с последующим погружением их в воду до уровня шеи (20–22° С) на 2 часа ежедневно в течение 4 суток [6]. ЭСХО в дозе 200 мг/кг вводили животным в течение 7 дней до моделирования эмоционального стресса и затем ежедневно за 1 час до помещения животных в пластиковые цилиндры. В качестве препарата сравнения использовали аптечный экстракт из валерианы (ЭВ) в изоэффективной

Влияние ЭСХО на сохранение условного рефлекса пассивного избегания у белых крыс на фоне хронического эмоционального стресса

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H <sub>2</sub> O), n=12	Контрольная (стресс + H <sub>2</sub> O), n=12	Опытная (стресс+ЭСХО), n=12	Опытная (стресс + ЭВ), n=12
Латентный период, сек	146,4±12,9	6,75±0,9	137,2±20,6*	130,2±29,0*
Количество животных, %	80	0	60	60

дозе 120 мг/кг, который вводили животным по аналогичной схеме. Животные контрольной и интактной групп получали воду очищенную в соответствующем объеме. На 4 сутки животных тестировали в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «Условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) [5]. После проверки поведенческих реакций животных декапитировали. Для оценки напряжения симпатoadренальной системы в гомогенате головного мозга методом иммуноферментного анализа определяли содержание катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина) с использованием набора «IBL, RE 59395 TriCat ELISA» на анализаторе «Stat Fax 2100».

Значимость различий между указанными параметрами среди опытной и контрольной групп животных оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали существенными при  $p \leq 0,05$  [9].

### Результаты и обсуждение

Полученные в работе данные свидетельствуют, что хронический эмоциональный стресс увеличивает у животных чувство страха и тревоги (табл. 1). Так, при проверке поведенческих реакций в тесте ПКЛ выявлено, что количество заходов в открытые рукава и время, проведенное в них, у крыс контрольной группы были ниже аналогичных показателей животных интактной группы на 79% и 73% соответственно. Двукратное снижение количества заходов в закрытые рукава лабиринта также

Таблица 1

указывало на низкий эмоциональный уровень контрольных животных.

Тестирование животных в тесте «УРПИ», показало (табл. 2), что длительная иммобилизация животных, вызывает нарушения процессов консолидации и воспроизведения памятного следа: на 4 сутки наблюдений выработанный рефлекс ни у одного животного в контрольной группе не сохранился, тогда как в интактной группе — у 80% животных.

При исследовании поведения животных опытных групп в ПКЛ выявлено, что ЭСХО и ЭВ проявляли выраженное анксиолитическое действие, снижая чувство страха и тревоги на фоне хронического эмоционального стресса (табл. 1). В частности, введенные крысам испытуемых экстрактов увеличивало количество заходов в открытые рукава установки в 3,1 и 1,4 раза соответственно, время пребывания в них — в среднем в 3,7 раза по сравнению с показателями контрольных животных. Проверка сохранности УРПИ показала, что в опытных группах на 4 сутки эксперимента рефлекс наблюдался у 60 % животных, тогда как в контрольной группе не сохранился ни у одного животного (табл. 2).

Данные, представленные в таблице 3, показывают, что у животных на фоне развития тревожных расстройств и когнитивных нарушений отмечалось снижение в гомогенате головного мозга по отношению к показателям интактных животных содержания нейромедиаторов: адреналина, норадреналина и дофамина. Полученные нами данные об истощении на фоне хронического эмоционального стресса запасов катехоламинов в головном мозге согласуются с результатами других авторов [3], которые выявили дефицит катехоламинов в гомогенате головного мозга при болевом стрессе. По данным литературы [8], нарушение серотонин- и норадренергических систем отмечается также при естественном старении, гипоксии, алкогольной и других интоксикациях. Введение животным ЭСХО на фоне стрессовых состояний увеличивало содержание адреналина в гомогенате головного мозга в 26,7 раза, норадреналина — в 4,7 раза и дофамина — в 2,3 раза по сравнению

Таблица 3

Влияние ЭСХО на содержание катехоламинов в гомогенате головного мозга (нмоль/г ткани) белых крыс при длительном эмоциональном стрессе

Группы животных	Показатели		
	Адреналин	Норадреналин	Дофамин
Интактная (H <sub>2</sub> O), n=6	130,0±12,51	472,9±15,91	227,1±2,50
Контрольная (стресс + H <sub>2</sub> O), n=6	1,3±0,01	16,2±1,10	13,2±1,12
Опытная (стресс + ЭСХО), n=6	34,9±2,32*	75,7±4,54*	30,2±1,06*

с указанными показателями контрольных животных. Способность ослаблять нарушения нейромедиаторных систем на фоне восстановления когнитивных функций в условиях хронического стресса выявлена у препаратов на основе гинкго билоба [1].

Установленное нейропротективное влияние ЭСХО обусловлено широким спектром биологически активных веществ, содержащихся в указанном средстве:  $\alpha$ - и  $\beta$ -кислот, халконов (ксантогумол, изоксантогумол, дезметилксантогумол), флавонов, процианидинов и других соединений, проявляющих выраженное анксиолитическое, антидепрессивное и антиоксидантное действие [2, 12].

Таким образом, ЭСХО в экспериментально-те-

рапевтической дозе 200 мг/кг на фоне хронического эмоционального стресса оказывает выраженное нейропротективное влияние: нормализует эмоциональное состояние животных, уменьшая чувство страха и тревоги; улучшает когнитивные функции, способствуя

обучению и сохранению памятного следа, а также стимулирует симпатoadреналовую систему. В целом, ЭСХО по эффективности не уступает, а по отдельным показателям превосходит нейропротективное действие препарата сравнения — экстракта из валерианы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Ноотропные свойства препаратов Гинкго билоба // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2008. — Т. 71, № 4. — С. 57-63.
2. Беленовская Л.М., Буданцев А.Л. Компонентный состав и биологическая активность *Humulus lupulus* L. (Cannabaceae): обзор результатов исследований последних десятилетий // Растительные ресурсы. — 2008. — Т.44, вып.2. — С. 132-154.
3. Белякова Е.И., Мендзержицкий А.М. Действие пептида дельта-сон на содержание моноаминов в крови и структурах мозга крыс в норме и при действии болевого стресса // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 1. — С. 42-43.
4. Бурчинский С.Г. Препараты валерианы в фармакотерапии инсомний: новые подходы, новые возможности // Украинский неврологический журнал. — 2013. — № 1(26). — С. 80-84.
5. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2005. — С. 253-263.
6. Захарова И.А., Ветрилэ Л.А., Евсеев В.А. Влияние антител к глутамату и ГАМК на развитие стрессорных реакций у

- мышей С57 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2009. — Т. 147, № 3. — С. 272-275.
7. Куркин В.А. Лекарственные растения как источник импортозамещающих препаратов // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 8-1. — С. 139-142.
8. Лелевич С.В., Лелевич В.В., Дорошенко Е.М. Нейромедиаторные нарушения в головном мозге крыс при острой алкогольной интоксикации // Нейрохимия. — 2010. — Т. 27, № 2. — С. 159-163.
9. 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 медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76, № 1. — С. 5-8.
10. Маиковский М.Д. Лекарственные средства. — М., 2010. — 1216 с.
11. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: Учебное пособие. / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — СПб., 2004. — 765 с.
12. Schiller H., Forster A., Vonhoff C., Hegger M. Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts // Phytomed. — 2006. — Vol. 13, № 8. — P.535-541.

## REFERENCES

1. Arushanyan E.B., Beier E.V. *Ginkgo biloba* as a cognitive enhancer // Experimentalna and Clinicheskaya Farmacologiya. — 2008. — Vol. 71, № 4. — P. 37-63. (in Russian)
2. Belenovskaya L.M., Budantsev A.L. Component composition and biological activity of *Humulus lupulus* (Cannabaceae): Review of results of investigations of last decade // Rastitel'nye resursy. — 2004. — Vol. 40, № 3. — P. 131-153. (in Russian)
3. Belyakov E.I., Mendzheritsky A.M. Effect of the peptide delta sleep on the content of monoamines in the blood and brain structures of rats in normal conditions and under the influence of painful stress // Uspechi sovremennogo estestvoznaniya. — 2006. — №1. — P. 42-43. (in Russian)
4. Burchinskii S.G. Valerian containing drugs in pharmacotherapy of insomnia: new approaches, new possibilities // Ukrainiyi nevrologicheskij zhurnal. — 2013. — № 1(26). — P. 80-84. (in Russian)
5. Voronina T.A., Seredenin S.B. Methodological guidance on the study tranquilizing (anxiolytic) actions of pharmacological agents // Manual on the experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances. — Moscow, 2005. — P. 253-263. (in Russian)
6. Zaharova I.A., Vetrile L.A., Evsyev V.A. Effect of antibodies

- to glutamate and GABA on the stress response in C57Bl/6 mice // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — 2009. — Vol. 147, № 3. — P. 272-275. (in Russian)
7. Kurkin V.A. The medicinal plants as the sources of domestic preparation // Fundamental'nye issledovaniya. — 2013. — № 8-1. — P. 139-142. (in Russian)
8. Lelevich S.V., Lelevich V.V., Doroshenko E.M. Neurotransmitter changes in rat brain following acute alcohol intoxication // Neirokhiimia. — 2010. — Vol. 4, № 2. — P. 137-141. (in Russian)
9. Majboroda 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. — Т. 76, № 1. — P. 5-8. (in Russian)
10. Mashkovskiy M.D. Drugs. — Moscow, 2010. — 1216 p.
11. Herbal raw materials. Pharmacognosy: Textbook / Ed. G.P. Yakovlev, K.F. Blinova. — St. Petersburg, 2004. — 765 p. (in Russian)
12. Schiller H., Forster A., Vonhoff C., Hegger M. Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts // Phytomed. — 2006. — Vol. 13, № 8. — P.535-541.

**Информация об авторах:** 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, ОБАВ, тел. (3012) 433463, e-mail: tatur75@mail.ru. Разуваева Янина Геннадьевна — д.б.н., старший научный сотрудник; Кухаренко Наталья Степановна — д.вет.н., профессор; Иванова Юлия Валентиновна — к.м.н., старший преподаватель; Николаев Сергей Матвеевич — д.м.н., профессор; Верлан Надежда Вадимовна — д.м.н., профессор; Убева Ираида Поликарповна — д.м.н., профессор.

**Information About the Authors:** 670047, Ulan-Ude, Sakhiyanova str. 6, tel. (3012) 433713, fax (3012) 433034, e-mail: tatur75@mail.ru. Razuvaeva Yanina Gennadyevna — Doctor of Biological science, scientific researcher; Kuhxarenko Natalya Stepanovna — Doctor of Veterinary Science, Professor of department of morphology and pathology of animals, Far Eastern State Agrarian University; Ivanova Yuliya Valentinovna — Candidate of Medical science PhD, Senior Lecturer; Nikolaev Sergey Matveevich — Doctor of Medical science, professor; Verlan Nadezhda Vladimirovna — Doctor of Medical science, professor; Ubeeva Iraida Polikarpovna — Doctor of Medical science, professor.

## ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ФИТОСБОРА «БРОНХОЛИСАН»

Альберт Михайлович Мартынов<sup>1</sup>, Тамара Дарижаповна Даргаева<sup>2</sup>, Кира Александровна Пупыкина<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, зав. — д.ф.н., проф. Г.Н. Ковальская; <sup>2</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт лекар-

ственных и ароматических растений, директор — к.б.н. Н.И. Сидельников, лаборатория стандартизации лекарственных растительных средств; <sup>3</sup>Башкирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.Н. Павлов, кафедра фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии)

**Резюме.** Проведено исследование состава эфирного масла, полученного из фитосбора «Бронхолисан». Методом газо-жидкостной хромато-масс-спектрометрии идентифицировано и определено количественное содержание 48 компонентов. Установлено, что в составе эфирного масла преобладают наиболее ценные компоненты: тимол, линалоол и кариофиллен, обладающие достаточно широким спектром фармакологического действия.

**Ключевые слова:** фитосбор «Бронхолисан», эфирное масло, газо-жидкостная хромато-масс-спектрометрия.

## STUDY OF THE ESSENTIAL OIL COMPOSITION OF THE HERBAL COLLECTION “BRONCHOLISAN”

A.M. Martynov<sup>1</sup>, T.D. Dargaeva<sup>2</sup>, K.A. Pupykina<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Institute of Medicinal and Aromatic Plants; <sup>3</sup>Bashkir State Medical University)

**Summary.** The composition of the essential oil extracted from the herbal collection “Broncholisana” has been studied. Forty eight compounds were identified and their contents have been determined by gas-liquid chromatography-mass spectrometry. The most valuable components prevailed in the composition of an essential oil, such as: thymol, linalool and caryophyllene. They have the sufficiently broad spectrum of pharmacological action.

**Key words:** herbal collection “Broncholisana”, essential oil, gas-liquid chromatography-mass spectrometry.

Заболевания органов дыхания довольно часто встречающаяся патология, особенно в условиях резкого континентального климата. Характеризуются они большим разнообразием и представлены чаще всего простудными явлениями (ОРЗ). Нередко они являются предшественниками бронхита, пневмонии, плеврита, астмы, также приводят к нарушениям работы других органов и систем организма. Для лечения этой группы заболеваний используются антибиотики, сульфаниламиды, ферменты, иммуностимуляторы, витамины и др. Наряду с указанными группами лекарственных средств важное место в терапии органов дыхания занимают лекарственные растительные сборы, содержащие различные группы биологически активных веществ, к тому же они менее токсичны препаратов синтетического происхождения.

Как правило, в состав фитосборов включают нескольких растительных объектов, подобранных с учетом характера и тяжести заболевания. Они могут использоваться как в комплексе с другими лекарственными препаратами, так и после их отмены, а также при хроническом течении болезни.

Цель работы: исследование компонентного состава эфирного масла, полученного из фитосбора «Бронхолисан», рекомендуемого для терапии бронхолегочной патологии.

### Материалы и методы

Объектом исследования служил разработанный нами фитосбор, состоящий из трех видов растительного сырья: фиалки одноцветковой травы, чабреца травы и солодки уральской корней.

Эфирное масло из сбора получали методом гидроdistилляции в соответствии со статьей ГФ XI «Определение содержания эфирного в лекарственном растительном сырье» ГФ XI, вып. 1 [1, 2]. Идентификацию компонентного состава эфирного масла проводили методом газо-жидкостной хромато-масс-спектрометрии.

Исследования состава эфирного масла осуществляли на хромато-масс-спектрометре фирмы Agilent Technologies, состоящего из газового хроматографа — 7890 и масс-селективного детектора 5973N с квадрупольным анализатором. Программное обеспечение с системной обработкой данных «Chem Station E 02.00» [5]. Идентификацию зарегистрированных масс-спектров компонентов проводили с помощью библиотеки масс-спектров NIST-05. Относительное содержание компонентов смеси (количественный анализ) вычисляли из соотношений площадей хроматографических пиков (метод простой нормировки). Хромато-масс-спектрограмма образцов записывалась по полно-

му ионному току. Условия масс-спектрометрического анализа — энергия ионизирующих электронов 70 eV, регистрация спектров в диапазоне массовых значений от 39 до 450 Да со скоростью 2,5 скан/сек. Обработка данных включала анализ спектров, контроль интерпретации на основании спектро-структурных корреляций и построения селективных ионных масс-хроматограмм по отдельным ионам, специфичным для определяемых соединений [4].

Разделение компонентного состава проводилось на капиллярной колонке длиной 30 м, диаметром 0,25 мм с использованием привитой фазы, содержащей 5% диметилфенилсилокона и 95% диметилсилокона.

Программированный нагрев хроматографической колонки составлял от 70°C до 250°C, со скоростью нагрева 3°C/мин. Температура инжектора — 250°C. (Постоянный поток).

### Результаты и обсуждение

При анализе компонентов терпеновой природы учитывались аналитические параметры соединений эфирных масел, разработанные для идентификации моно- и сесквитерпеновых углеводородов, а также их кислотных производных [3]. Результаты исследования эфирного масла полученного из сбора представлены на хроматограмме (рис. 1) и в таблице 1. Всего методом газо-жидкостной хромато-масс-спектрометрии в исследуемом эфирном масле идентифицировано 48 компонентов и определено их количественное содержание.

Таким образом, в эфирном масле сбора идентифицировано 48 соединений и установлено их количественное содержание. Преобладают в составе эфирного масла наиболее ценные компоненты: тимол, линалоол и кариофиллен.

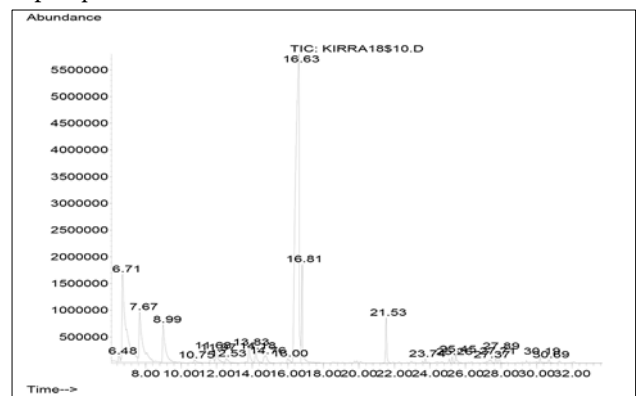


Рис. 1. Хроматограмма эфирного масла сбора

Таблица 1

Результаты хромато-масс-спектрометрического анализа образца эфирного масла сбора

№№ п/п	Компоненты	Кол-во, %	R <sub>t</sub> * мин.
1.	(+)—4-Карен	0,61	6,48
2.	м-Цимол	10,27	6,71
3.	о-Цимол	3,5	6,93
4.	γ-терпинен	5,84	7,67
5.	Цинеол	1,8	8,06
6.	Линалоол	5,28	8,99
7.	Транс-1-метил-4-(1-метилэтил)-2-циклогексен-1-ол	0,06	9,89
8.	Цис-1-метил-4-(1-метилэтил)-2-циклогексен-1-ол	0,04	10,53
9.	Камфара	0,32	10,75
10.	(R)-5-метил-2-(1-метилэтиленил)-4-гексен-1-ол	0,04	11,28
11.	Борнеол	1,48	11,68
12.	Терпинеол-4	1,41	11,97
13.	α-Терпинеол	0,61	12,53
14.	4,7-Диметил-бензофуран	0,07	13,43
15.	Нерол	0,13	13,66
16.	Метилвый эфир тимола	1,51	13,83
17.	Метилвый эфир карвакрола	1,20	14,18
18.	β-Гераниол	1,38	14,67
19.	β-Цитраль	0,05	15,69
20.	Карвакрол	0,57	16,00
21.	Тимол	56,09	16,03
22.	p-Тимол	5,10	16,81
23.	о-Ацетилтимол	0,06	18,55
24.	Эвгенол	0,04	18,79
25.	Иланген	0,04	19,48
26.	Копаен	0,14	19,76
27.	Геранилацетат	0,11	19,90
28.	β-Бурбонен	0,09	20,08
29.	Кариофиллен	2,76	21,53
30.	(+)-эпи-бицикелосесквифеландрен	0,05	21,93
31.	1,1,4,7-тетраметил-октагидро-циклопроп[е] азулен	0,06	22,26
32.	α-Кариофиллен	0,12	22,95
33.	Геранилацетат	0,11	23,58
34.	Муролен	0,22	23,74
35.	Кубебен	0,04	24,44
36.	Евдем-7-(11)ен-ол	0,04	24,56
37.	7-эпи-α-кадинен	0,08	24,69
38.	β-Бисаболен	0,22	25,09
39.	Кадинен	0,35	25,26
40.	Кадиана-3,9-диен	0,61	25,46
41.	α-Калакорен	0,09	26,35
42.	транс-Неролидол	0,12	27,18
43.	(-)-Спатуленол	0,35	27,71
44.	Кариофиллена оксид	0,57	27,89
45.	α-Кубебен	0,06	29,19
46.	Эвдесмол	0,12	29,42
47.	Тау-кадиол	0,35	30,19
48.	Кадален	0,17	31,27

\* R<sub>t</sub> — время выхода компонента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа / Минздрав СССР. — 11 изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
2. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Под ред. Е.Е. Сироткиной. — Томск: Изд. ТГУ, 1987. — 185 с.
3. *Зенкевич И.Г.* Аналитические параметры компонентов эфирных масел для их хроматографической и хромато-масс-спектрометрической идентификации. // *Растительные ресурсы.* — 1997. — Т. 33. Вып. 1. — С. 16-26.
4. *Лебедев А.Т.* Масс-спектрометрия в органической химии. — М.: БИНОМ, 2003. — 493 с.
5. Hill H.C., Read R.I., Robert-Lopes M.T. «Mass-spectra and molecular structure. Part 1. Correlation Studies and metastable transitions. // *J. Chem. Sol (c).* — 1968. — N1. — P. 93-101.

## REFERENCES

1. USSR State Pharmacopoeia. Is. 1. General methods of analysis / MH USSR. — 11 ed., Ext. — Moscow: Medicina, 1987. — 336 p. (in Russian)
2. Isolation and analysis of biologically active substances / Ed. E. Sirotkina. — Tomsk: TSU, 1987. — 185 p. (in Russian)
3. *Zenkevich I.G.* Analytical parameters of components of essential oils for their chromatography and gas chromatography-mass spectrometric identification. // *Rastitelnye Resursy.* — 1997. — Vol. 33. N 1. — P. 16-26 (in Russian).
4. *Lebedev A.T.* Mass Spectrometry in Organic Chemistry — Moscow: Bean, 2003. — 493 p. (in Russian)
5. *Hill H.C., Read R.I., Robert-Lopes M.T.* Mass-spectra and molecular structure. Part 1. Correlation Studies and metastable transitions. // *J. Chem. Sol (c).* — 1968. — N1. — P. 93-101.

**Информация об авторах:** Мартынов Альберт Михайлович — к.ф.н., доцент кафедры фармации, 664079, г. Иркутск, м/р-н Юбилейный, 100. ГБОУ ДПО ИГМАПО, тел. (3952) 465386; e-mail: martinov\_irk@mail.ru; Даргаева Тамара Дарижаловна — главный научный сотрудник, д.ф.н., профессор; 117216, г. Москва, ул. Грина, 7; Пупыкина Кира Александровна — д.ф.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии; e-mail: pupykinak@pochta.ru.

**Information About the Authors:** Martynov Albert Mikhaylovich — PhD, Associate Professor; 664079, Irkutsk, m / rn Jubilee, 100, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Department of Pharmacy, tel. (3952) 465386, e-mail: martinov\_irk@mail.ru; Dargaeva Tamara Darizhapovna — Chief Researcher, PhD, Professor; 117216, g. Moskva, ul. Grina, 7; Pupykina Kira Alexandrovna — PhD, professor kafedry farmakognozii s kursom botaniki i osnov fitoterapii; e-mail: pupykinak@pochta.ru.

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ВОРЖЕВА И.И., ХАШКИНА Л.А. — 2014  
УДК 616.5+616.97+616:612.017.1

### ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРАПИЯ

Ирина Ивановна Воржева<sup>1</sup>, Людмила Анатольевна Хашкина<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической аллергологии и пульмонологии, зав. — д.м.н., проф. Б.А. Черняк; <sup>2</sup>Иркутская городская клиническая больница №10, гл. врач — С.В. Есев)

**Резюме.** В статье представлена современная информация о причинах, факторах риска, течении и методах лечения токсического эпидермального некролиза. Приведенное собственное наблюдение хорошо иллюстрирует данные литературы, касающиеся этиологии болезни, клинической картины и рациональной фармакотерапии, включая особенности местного лечения.

**Ключевые слова:** токсический эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, клиническое наблюдение.

### TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS: CLINICAL FEATURES AND MODERN METHODS OF TREATMENT

I.I. Vorzheva<sup>1</sup>, L.A. Hashkina<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia; <sup>2</sup>Irkutsk City Clinical Hospital № 10, Russia)

**Summary.** The article presents modern information about the causes, risk factors, course and methods of treatment of toxic epidermal necrolysis. Given their own observation is well illustrated by the literature data on the etiology of the disease, the clinical picture and rational pharmacotherapy, including features of local treatment.

**Key words:** toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome.

В 1956 г. А. Лайелл (A. Lyell) описал четырех пациентов с поражением кожи, похожим на распространенный ожог и назвал это состояние токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). ТЭН относится к редким синдромам, его распространенность варьирует в разных странах от 1,2 до 6 случаев на 1 млн населения [3,6]. Риск развития ТЭН зависит от вида препарата, генетической предрасположенности и таких факторов как аутоиммунные заболевания, опухоли, ВИЧ и другие инфекции, трансплантация костного мозга и пр. Смертность при ТЭН остается высокой, составляя 25-35%, достигая у некоторых категорий больных 90% [1,3,5,6,9]. Ранняя отмена «виновного» лекарства уменьшает риск смерти на 30% в сутки.

Причиной ТЭН чаще всего являются сульфаниламиды, противосудорожные средства (карбамазепин, барбитураты, ламотриджин), аллопуринол, НПВП, преимущественно оксикамового типа (мелоксикам, пироксикам), метамизол и другие пиразолон, антибиотики (аминопенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны), противогрибковые средства (тербинафин, флуконазол), антиретровирусные препараты абакавир и невирапин [3,5,7,8]. Патогенез ТЭН остается во многом неясным. Предполагается, что повреждение тканей обусловлено реакциями замедленной гиперчувствительности с участием цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, продуцирующих большое количество агрессивных медиаторов, что приводит к апоптозу кератиноцитов, образованию булл и эпидермальному некрозу [1, 3, 4, 6].

В клинической картине ТЭН выделяют две фазы: острую и позднюю. *Острая фаза* продолжается около недели и начинается обычно с неспецифических симптомов: лихорадки, ощущения жжения глаз и кожи, боли в горле или дискомфорта при глотании. Часто эти признаки расцениваются как респираторная инфекция. В типичных случаях описанные симптомы предвещают на несколько дней манифестацию характерных для ТЭН поражений кожи и слизистых. Первые высыпания появляются обычно в виде эритематозных пятен и папул, а также багрово-красных или фиолетовых мишеневидных элементов, сливающихся в обширные поля. Затем на воспаленной и отечной коже появляются буллы и начинается чрезвычайно болезненная отслойка эпи-

дермиса на уровне базального слоя вследствие некроза. Формируется феномен Никольского: прикосновение к коже рядом с пузырьком сопровождается смещением эпидермиса («кожа снимается как кожура с вареной свеклы»). В 90% случаев ТЭН развиваются эрозии и язвы слизистых рта и глотки, а также в уретре, влагалище, гортани. У 20% больных отмечается трахеит, бронхит, эзофагит, гастрит, энтероколит, цистит с эндоскопическим выявлением эрозий и, иногда, язв. При вовлечении нижних дыхательных путей возможны осложнения в виде бронхоолита, пневмонии и дыхательной недостаточности. Поражение глаз варьирует от конъюнктивита до наиболее тяжелого проявления — язвенно-некротического керато-конъюнктивита. Следствием повреждения кожи и слизистых является потеря белка, жидкости и электролитов, что может сопровождаться гемодинамическими нарушениями.

*Поздняя фаза и осложнения.* Если больные не погибают в острый период, то далее начинается репарация кожи (без формирования рубцов и атрофии) и слизистых оболочек, а также восстановление функций внутренних органов. Этот процесс продолжается 3-4 недели или более длительный срок. Возможны и поздние осложнения: инфицирование кожи, слизистых оболочек и глаз, перфорация роговицы, симблефарон, перфорация язв желудка и кишечника, желудочно-кишечные кровотечения, стриктуры кишечника, уретры, мочевого пузыря и влагалища, фимоз, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, сепсис и полиорганная недостаточность. В периоде реконвалесценции и отдаленные сроки пациенты наиболее часто отмечают «остаточные» глазные симптомы: сухость, повышенную чувствительность, избыточную васкуляризацию конъюнктивы и роговицы, а также выпадение ресниц. В коже наблюдаются участки гипер- или депигментации, иногда рубцы в местах инфицирования, ногти и волосы становятся тонкими и ломкими вплоть до тотальной алопеции. В целом, те или иные поздние осложнения отмечаются более чем у 50% больных, перенесших ТЭН [1,3,5,6].

*Диагностика* ТЭН проводится на основании анамнеза и клинической картины. Дополнительные методы исследования позволяют оценить тяжесть состояния и развитие осложнений. Для выявления причины болез-

ни, особенно у пациентов, принимавших несколько препаратов одновременно, ведущую роль играет тщательно собранный лекарственный анамнез. Первые симптомы заболевания появляются, как правило, через 2-3 недели от начала применения лекарственного препарата, сенсбилизация к антиэпилептическим препаратам может формироваться в течение более длительного периода — до двух месяцев [3,5,6].

Основные принципы лечения ТЭН включают отмену «виновного» препарата, помещение больного в отделение интенсивной терапии, предупреждение и лечение вторичной инфекции, коррекцию электролитных и белковых нарушений, тщательный уход за кожей, слизистыми, глазами, симптоматическое лечение по строгим показаниям [1,2,6]. Дискуссионными до сегодняшнего дня остаются вопросы применения системных кортикостероидов (СКС) и плазмафереза. Большинство экспертов лечение СКС рекомендуется начинать как можно раньше, используя средние или умеренно высокие дозы (преднизолон, метилпреднизолон 2-2,5 мг/кг/сутки или дексаметазон в общей суточной дозе 4-32 мг) с быстрым снижением объема терапии к 10-14 дню, что уменьшает риск вторичного инфицирования и сепсиса [1,2,6].

Современным направлением в лечении ТЭН является применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), содержащих антитела к одному из наиболее агрессивных цитотоксических белков (Fas), продуцируемых CD8+ Т-лимфоцитами. ВВИГ, блокируя молекулярное взаимодействие этого цитотоксического белка с соответствующими рецепторами кератиноцитов, снижают их апоптоз, что сопровождается уменьшением эпидермального некролиза [1,3,6,9].

Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее сложность как этиологической диагностики, так и лечения ТЭН.

Больная П., 28 лет находилась на лечении с 27.01 по 21.02.2014 г. в отделении аллергологии и иммунологии ГКБ №10, куда была экстренно госпитализирована с диагнозом синдром Лайелла, вызванный аугментинном. Поступила с жалобами на высыпания по всему телу с пузырями и отслоением кожи на лице, шее, спине, конечностях, лихорадку до 39-40 градусов. Кроме того, беспокоили боль в глазах, горле, мышцах, боль и жжение кожи, высыпания во рту и на губах, затруднение глотания, кровянистое отделяемое из глаз и влагалища, а также кашель, преимущественно сухой или с небольшим количеством слизисто-гноной мокроты.

Из анамнеза болезни выяснено, что в связи с нарушением сна, раздражительностью, плаксивостью в середине декабря 2013 г. начала принимать корвалол по 30-40 капель 3-4 раза в день, непостоянно феназепам и в это же время ежедневно по рекомендации гинеколога эстроген-гестагенный препарат логест. За несколько дней до госпитализации появился озноб, повышение температуры тела до 39,5 градусов, боли в горле и не-



Рис. 1. Через 12 часов после госпитализации. Распространенные поражения кожи: сливающиеся пятна и папулы, отслаивающийся эпидермис, положительный симптом Никольского.

значительные мелкие пятнистые высыпания на спине. В качестве жаропонижающих принимала парацетамол, анальгин. В период с 23 по 26 января по назначению участкового терапевта лечилась ингавирином, эриусом, парацетамолом, анальгином, продолжая принимать корвалол и логест. 24.01 появились пятнистые высыпания по всему телу и кашель, по поводу которого дополнительно был назначен аугментин. Лихорадка возросла до 40° С, высыпания по всему телу стали сливаться, появились эрозии конъюнктивы и слизистых. 27.01 образовались пузыри, начала отслаиваться кожа и машиной скорой помощи больная доставлена в стационар.

Из анамнеза жизни: с 15 лет псориаз, последние 2 года ремиссия. Работает продавцом, контакта с вредными веществами нет. Курит, индекс 8 пачка/лет.

Объективный статус (рис. 1,2,3). Состояние крайне тяжелое, больная в сознании. Лихорадка 39,5° С. Выраженная гиперестезия кожи, глаз. Ограничен объем движений из-за боли в коже и мышцах. На коже багровые и фиолетовые пятнисто-папулезные высыпания, сливные на лице, шее, туловище. Вскрывшиеся буллы рассеяны по всему кожному покрову. Напряженные свежие буллы на кистях и подошвах. Поражено около 90% кожи, буллы на поверхности свыше 60%. Положительный симптом Никольского, резко выраженный на коже живота, спины. Эрозии конъюнктивы, слизистой рта, вульвы. Гнойное с примесью крови отделяемое из глаз, ротовой полости, влагалища.

Тоны сердца правильного ритма, ясные, частота сердечных сокращений 112 в минуту. АД 122/54 мм рт.ст. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, по передней поверхности в проекции трахеи влажные хрипы, частота дыхания до 20 в минуту, сатурация кислорода 91%.

В лабораторных анализах анемия (эритроциты  $2,8 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин 89 г/л), лейкопения ( $3,2 \times 10^9/л$ ) с палочкоядерным сдвигом (21%), тромбоцитопения ( $91 \times 10^3/л$ ), СОЭ 30 мм/ч, невысокая протеинурия и лейкоцитурия, значительная гематурия, сохраняющаяся весь острый период. Несмотря на заместительную терапию плазмой и белковыми препаратами, сохранялась гипопроотеинемия на протяжении как острой, так и поздней фазы. Рентгенологически в легких выявлено только усиление легочного рисунка без инфильтративных изменений.

При осмотре специалистом офтальмологом отмечен кератоконъюнктивит, гинекологом эрозивный вульвовагинит.

В острой фазе болезни пациентка находилась в индивидуальной палате отделения интенсивной терапии. Проводилась оксигенотерапия, лечение преднизолоном (стартовая доза 120 мг в/в 5 дней с последующим снижением дозы и полной отменой препарата через 3 недели), октагамом (5% 250 мл однократно), инфузиями плазмы (№ 6, общий объем 2560 мл), растворами альбумина, аминокислот, электролитов и дезинтоксикационных средств. Учитывая высокую лихорадку и обширность



Рис. 2. Через 12 часов после госпитализации. Вскрывшиеся буллы в периорбитальной области, кровянисто-гнояное отделяемое из глаз и полости рта.

кожных повреждений с высоким риском инфекционных осложнений, антибактериальная терапия применялась в течение 15 дней (кларитромицин, цефепим, левофлоксацин).

Черезвычайно важную роль в ведении больных с ТЭН играет тщательная топическая терапия. Лечение кожных покровов проводили «открытым» способом с кварцеванием палаты и сменой по-



Рис. 3. Через 8 дней. Обширные эрозии после отторжения эпидермиса на месте вскрывшихся пузырей.



Рис. 4. Через 24 дня. Эпителизация эрозий и характерная для ТЭН остаточная гиперпигментация.

стельного беля 2-3 раза в день. Для обработки кожи тела применяли 0,1% водный р-р перманганата калия, для лица, ротовой полости и вульвы 1% раствор хлоргексидина, для промывания глаз и примочек на эрозированные участки кожи после вскрытия булл 0,02% раствор фурацилина. В глаза закапывали софрадекс, после прекращения гнойного отделяемого для профилактики синехий использовали 0,1% глазную гидрокортизоновую мазь, для ускорения репарации конъюнктивы и роговицы — корнерегель (глазную форму декспантенола).

Через 5 дней интенсивной комплексной терапии отмечено уменьшение выраженности воспаления и повреждения кожи и конъюнктивы, динамика со стороны слизистых была более медленной. В течение 12 дней сохранялась лихорадка до 38-39° С, после чего более 2 недель продолжался субфебрилитет. Мониторинг объективного состояния больной, включающий микробиологические исследования крови и мокроты, КТ легких,

УЗИ почек, органов брюшной полости и малого таза, позволил исключить пневмонию, сепсис и другие инфекционные осложнения. Развившийся через 2 недели кандидоз слизистой рта потребовал дополнительной терапии флуконазолом.

При прекращении экссудации и образовании корок (начало поздней фазы) кожу тела обрабатывали 1% р-ром перекиси водорода, на участки сохраняющейся экссудации в области вскрывшихся булл использовали порошок банеоцина. Для ускорения репарации эпидермиса применяли 5% аэрозоль декспантенола, в полости рта с этой целью использовали облепиховое масло. После 24 дней пребывания в специализированной клинике больная была выписана в удовлетворительном состоянии (рис. 4) с диагнозом: синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз, кератоконъюнктивит, поражение слизистой рта, глотки, дыхательных путей, слизистой мочевого и половых путей, анемия, лейкопения, тромбоцитопения), развившийся на фоне полипрагмазии (корвалол, феназепам, парацетамол, анальгин, аугментин, ингавирин, логест). Наиболее вероятной причиной болезни является фенobarбитал в составе корвалола.

Данный случай наглядно иллюстрирует необходимость безотлагательной интенсивной терапии в полном объеме и в самые ранние сроки заболевания, в то же время необходимо избегать неоправданной полипрагмазии. Кроме того, это наблюдение свидетельствует о том, что алгоритм этиологической диагностики ТЭН должен основываться на тщательном анализе лекарственного анамнеза. Аугментин в данном случае был наименее вероятной причиной, так как применялся уже на фоне манифестирующей картины ТЭН. В то же время фенobarбитал наряду с другими противоэпилептическими препаратами занимает лидирующие позиции среди причин синдрома Лайелла [3,5,7,8].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Д.В. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла — современная трактовка проблемы // Русский медицинский журнал. — 2013. — № 22. — С.1073-1083.
2. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. и др. Лекарственная аллергия. Клинические рекомендации // Российский аллергологический журнал. — 2013. — №5. — С.27-40.
3. Advers cutaneous drug eruption / Ed. L.E. French. — Basel: KARGER, 2012. — 240 p.
4. Chung W.H., Hung S.I. Genetic Markers and Danger Signals in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis // Allergology International. — 2010. — № 59. — P. 325-332.
5. Drug hypersensitivity / Ed. W. Pichler. — Basel: KARGER, 2007. — 438 p.

6. Harr T., French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2010. — №5. — P. 39-40.
7. Levi N., Bastuji-Garin S., Mockenhaupt M. Medications as Risk Factors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children: A Pooled Analysis // Pediatrics. — 2009. — №23. — P. 297-304.
8. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study // J Invest Dermatol. — 2008. — № 128. — P.35-44.
9. Tan S.K., Tay Y.K. Profile and Pattern of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a General Hospital in Singapore: Treatment Outcomes // Acta Derm Venereol. — 2012. — № 92. — P.62-66.

## REFERENCES

1. Grigoriev D.V. Exudative erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and Lyell's syndrome — a modern interpretation of the problem // Russkij Medicinskij Jurnal. — 2013. — № 22. — P. 1073-1083. (in Russian)
2. Ilina N.I., Latisheva T.V., Miasnikova T.N., et al. Drug allergy. Recommendations for clinicians // Rossiyskiy allergologicheskij jurnal. — 2013. — №5. — P. 27-40. (in Russian)
3. Advers cutaneous drug eruption / Ed. L.E. French. — Basel: KARGER, 2012. — 240 p.
4. Chung W.H., Hung S.I. Genetic Markers and Danger Signals in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis // Allergology International. — 2010. — № 59. — P. 325-332.
5. Drug hypersensitivity / Ed. W. Pichler. — Basel: KARGER, 2007. — 438 p.
6. Harr T., French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-

- Johnson syndrome // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2010. — №5. — P.39-40.
7. Levi N., Bastuji-Garin S., Mockenhaupt M. Medications as Risk Factors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children: A Pooled Analysis // Pediatrics. — 2009. — №23. — P.297-304.
8. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study // J Invest Dermatol. — 2008. — № 128. — P.35-44.
9. Tan S.K., Tay Y.K. Profile and Pattern of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a General Hospital in Singapore: Treatment Outcomes // Acta Derm Venereol. — 2012. — № 92. — P.62-66.

**Информация об авторах:** Воржева Ирина Ивановна — к.м.н., доцент кафедры, 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, кафедра клинической аллергологии и пульмонологии, e-mail: ba.chernyak@gmail.com; Хашкина Людмила Анатольевна — заведующая отделением аллергологии и иммунологии, 664031, Иркутск, Б. Рябикова, 31, городская клиническая больница №10, e-mail: ba.chernyak@gmail.com

**Information about the authors:** Vorzheva Irina I. — PhD, docent of Department, 664049, Irkutsk, Microrayon Yubileiny, 100, State Medical Academy of Continuing Education, Department of Clinical allergology and pulmonology, e-mail: ba.chernyak@gmail.com; Hashkina Lyudmila A. — Head of Department allergology and immunology, 664031, Irkutsk, Ryabikova st., 31, City Clinical Hospital №10, e-mail: ba.chernyak@gmail.com

© БАРАХОВСКАЯ Т.В., ЩЕРБАКОВА А.В. — 2014  
УДК 616.12-008.313/318-085.222-053.9

## АНТИАРИМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Татьяна Васильевна Бараховская<sup>1</sup>, Щербакова Александра Витальевна<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н. А.Н. Калягин; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. — доц., к.м.н. В.Г. Пустозеров)

**Резюме.** Проведена оценка безопасности применения антиаритмических препаратов при фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов старческого возраста в реальной клинической практике. Из 50 пациентов 16 (32%) принимали амиодарон, из них у 2 проводился контроль функции щитовидной железы. Комбинированную терапию ( $\beta$ -адреноблокатор и амиодарон) принимали 7 (14%) пациентов, а принимали только  $\beta$ -адреноблокаторы — 29 (58%), ни амиодарон, ни  $\beta$ -адреноблокаторы 5 (10%) пациентов с тенденцией к выраженной брадикардии. Патология щитовидной железы выявлена ранее на амбулаторном этапе у 16 (32%) пациентов: у 3 (19%) состояния гипотиреоза, у 12 (75%) эутиреоз и у 1 (6%) тиреотоксикоз. Из общего количества пациентов только у 13 (26%) проводилось исследование функции щитовидной железы в стационаре, причем это были пациенты с уже установленной патологией щитовидной железы. Только 6 (12%) пациентов принимали варфарин. Полученные данные позволяют констатировать неудовлетворительное качество ведения больных с фибрилляцией предсердий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, амиодарон,  $\beta$ -адреноблокаторы, контроль безопасности.

## ANTIARRHYTHMIC DRUGS IN THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN ELDERLY PATIENTS

T.V. Barakhovskaya<sup>1</sup>, A.V. Shcherbakova<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** Evaluated the safety of use of antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation (AF) in elderly patients in clinical practice. Of the 50 patients 16 (32 %) patients received amiodarone, in 2 of them a control of thyroid function had been conducted. 7 patients (14%) received combination therapy ( $\beta$ - blockers and amiodarone ), and 29 (58%) patients received only  $\beta$ - blockers, 5 patients (10%) did not receive neither amiodarone, nor  $\beta$ -blockers because of a tendency to bradycardia. Thyroid disease was previously detected in outpatient conditions in 16 ( 32%) patients: in 3 (19% ) was state of hypothyroidism , in 12 (75%) — euthyroidism and in 1 (6% ) — hyperthyroidism. In general only in 13 patients (26%) a thyroid function was investigated in the hospital, and these were the patients with already revealed pathology of thyroid gland. Only 6 (12%) patients received warfarin. The data obtained show insufficient quality of treatment of patients with atrial fibrillation .

**Key words:** atrial fibrillation, amiodarone,  $\beta$ -adrenoblocking agent, safety control.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в популяции составляет около 2% и увеличивается с возрастом. У пациентов в возрасте 80 лет распространенность ФП составляет около 10%, а старше 85 лет более 18%. Особенности течения ФП у лиц пожилого и старческого возраста являются: многочисленные сопутствующие заболевания, более частое наличие постоянной, а не персистирующей ФП, повышение вероятность аритмогенного действия лекарственных средств, вследствие снижения функции печени и почек [5]. Амиодарон является препаратом выбора из антиаритмических препаратов (ААП) у больных с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН), с выраженной гипертрофией левого желудочка, у больных с нарушениями ритма при инфаркте миокарда, в то же время препарат вызывает различные экстракардиальные эффекты, прежде всего изменение функции щитовидной железы (ЩЖ), которые наблюдаются у 15-20% больных [4]. Следует напомнить, что заболевания ЩЖ среди лиц преклонного возраста отмечается вдвое чаще, чем среди населения других возрастных групп. У большинства пациентов, получающих амиодарон, сим-

птомы гипопункции ЩЖ отсутствуют. Диагноз устанавливают на основании повышения сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ). При явном гипотиреозе снижаются уровни общего и свободного тироксина ( $T_4$ ) [2]. Классические симптомы тиреотоксикоза (тремор рук, потливость, снижение массы тела), вызванные амиодароном также чаще слабо выражены и на первый план в клинической картине выходят сердечно-сосудистые расстройства [3]. Проявлением тиреотоксикоза при лечении амиодароном могут быть рецидив аритмии или нарастание стенокардии или сердечной недостаточности. Диагноз устанавливается на основании снижения уровня ТТГ и повышение концентрации  $T_4$  [7]. Отмечено, что длительность лечения амиодароном и кумулятивная доза препарата, не является предиктором развития дисфункции щитовидной железы [6]. При постоянной форме ФП для контроля за частотой сердечных сокращений препаратами первой линии являются  $\beta$ -адреноблокаторы. У пациентов в возрасте старше 75 лет риск тромбоэмболических осложнений увеличивается на 4%, что является важным фактором при правильной тактике выбора препаратов для пред-



упреждения данных осложнений. Эффективность анти-тромбоцитарных средств, в профилактике ишемического инсульта уменьшаются с возрастом и фактически отсутствуют в возрасте старше 77 лет [5]. Антагонисты витамина К у пациентов старческого возраста имеют явное преимущество перед ацетилсалициловой кислотой.

**Цель исследования:** провести оценку безопасности и эффективность применения ААП препаратов при ФП у пациентов старших возрастных групп; анализ выбора препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений.

### Материалы и методы

Материалом исследования явились 50 историй болезни пациентов Госпиталя ветеранов войн г. Иркутска. Пациенты в момент поступления выражали добровольное информированное согласие на использование их медицинских документов для научного анализа.

Ретроспективный анализ посвящен безопасности антиаритмической терапии пациентов старческого возраста с ФП. Оценка результатов эффективности лечения проводилась по результатам ЭКГ, холтеровскому мониторингованию ЭКГ (ХМ), клиническому статусу. Кроме этого, проводился анализ частоты исследования функции щитовидной железы по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) и изменениям ТТГ и  $T_4$ , как критерий контроля за безопасностью применения амиодарона и вероятной причины нарушения ритма сердца. Согласно классификации ВОЗ возраст от 75-89 лет считается старческим. Распределение пациентов по возрасту, полу и формам ФП представлена в табл.1 Сопоставлялась частота назначения, эффективность, побочные действия амиодарона и  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с постоянной, персистирующей, пароксизмальной ФП. Проводился анализ выбора препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений. У всех пациентов основным диагнозом был ИБС: стабильная стенокардия напряжения, ХСН IIa стадии III функционального класса, артериальная гипертензия 3 стадии IV риска. Анализировалась стандартная ЭКГ, где основными критериями эффективности рассматривалась частота сердечных сокращений (чсс), критериями безопасности — продолжительность интервала QT, QRS, развитие АВ-блокады.

Данные представлялись в виде абсолютных и относительных величин.

### Результаты и обсуждение

Проанализировано пятьдесят историй болезни с фибрилляцией предсердий. Из общего количества пациентов 16 (32%) принимали амиодарон, как основной антиаритмический препарат для восстановления, сохранения синусового ритма и контроля чсс. Из этого количества пациентов только у двоих проводился контроль функции ЩЖ. Комбинированную терапию ( $\beta$ -адреноблокатор и амиодарон) принимали 7 пациентов (14%), а 29 пациентов (58%) принимали только  $\beta$ -адреноблокаторы, 5 (10%) пациентов с тенденцией к выраженной брадикардии не принимали ни амиодарон, ни  $\beta$ -адреноблокаторы. Патология щитовидной железы выявлена ранее на амбулаторном этапе у 16 пациентов (32%): у 3 (19%) состояния гипотиреоза, у 12 (75%) эутиреоз и у одного (6%) тиреотоксикоз. Из общего количества пациентов только у 13 (26%) проводилось исследование функции ЩЖ в стационаре, причем это были пациенты с уже установленной патологией ЩЖ. Так как проявления нарушений функции ЩЖ имеют определенные особенности у лиц старческого возраста и получающих амиодарон, а именно выражены незначительно, менее специфичны и клиническая диагностика затруднена, то роль вспомогательных методов обследования значительно повышается. В нашем анализе историй болезни только в 26% выполнены исследования

Таблица 1  
Распределение пациентов по возрасту, полу и формам ФП

Фибрилляция предсердий	Возраст		Всего
	75-89 лет		
	Женщины	Мужчины	
Постоянная	15	4	19
Персистирующая	7	1	8
Пароксизмальная	17	6	23
Всего	39	11	50

Таблица 2

Система оценки риска тромбоэмболий  $CHA_2DS_2-VAS_c$  при неклапанной ФП [9]

Критерии	Баллы
Инсульт, транзиторные ишемические атаки в анамнезе	2
Возраст >75 лет	2
Возраст 64-75 лет	1
Женский пол	1
Сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Сосудистые заболевания (ИБС, болезнь периферических артерий, атеросклероз аорты)	1

функции ЩЖ, что явно недостаточно, для исключения возможной патологии ЩЖ в группе пациентов старческого возраста или возможных осложнений вызванных приемом амиодарона.

В группе исследуемых больных ХМ проведено только у 15 пациентов (30%). У всех пациентов неоднократно проведена ЭКГ. Нарушений длительности интервала QT, QRS выявлено не было. АВ-блокада II-степени выявлена у 3 пациентов, что послужило отменой  $\beta$ -адреноблокаторов и у 5 пациентов, в связи с выраженной брадикардией, амиодарон и  $\beta$ -адреноблокаторы не применялись в терапии. У 15 пациентов (30%) выявлена тенденция к брадикардии (чсс < 53 ударов в минуту), из них у 5 — синдром тахикардии с паузами от 2,5 до 3 мин. У всех пациентов с брадикардией проводилась коррекция доз ААП, а у 3 пациентов потребовалась отмена  $\beta$ -адреноблокаторов. Следует напомнить, что при сочетании с ИБС тиреотоксикоз может провоцировать развитие слабости синусового узла, который характеризуется брадикардией и параксизмами ФП [3]. Целенаправленного исследования функции ЩЖ не было проведено у этой группы пациентов. У остальной группы пациентов — 35 (70%) человек ЧСС к выписке зарегулирована в пределах от 62 до 75 ударов в минуту.

С учетом выбранной группы пациентов (возраст  $\geq 75$  лет), стратификация риска тромбоэмболических осложнений у больных с постоянной формой ФП по шкале  $CHA_2DS_2-VAS_c$  составляет 2 балла (табл. 2) и всем больным показано назначение варфарина [1]. Однако только 6 (12%) пациентов принимали варфарин. В исследуемой группе пациентов в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения было у 8 (16%), варикозное расширение вен нижних конечностей — у 10 (20%), из них у 1 — тромбоз вен, у 1 — тромбоз мелких ветвей легочной артерии, подтвержденное повышением D-димера и у 1 — выявлен тромб в полости левого желудочка. Необходимость постоянного лабораторного контроля являются основными причинами не назначения варфарина в реальной клинической практике. Полипрогмазия у данной категории пациентов, лекарственные и пищевые взаимодействия затрудняют подбор дозы варфарина исходя их целевого диапазона МНО.

Таким образом, для контроля безопасности и эффективности применения ААП при ФП у пациентов старших возрастных групп необходимо всем пациентам

проводить ХМ, что предусмотрено стандартом ведения данной патологии; оценивать риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>2</sub>; обеспечить

систему патронажа и регулярного контроля МНО, что позволит повысить безопасности антикоагулянтной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кропачев Е.С. Актуальные вопросы терапии варфарином для практикующих врачей. // Русский медицинский журнал. — 2012. — № 14. — С. 689-693.
2. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз. // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48. № 2. — С. 13-22.
3. Макара Р.Д., Макара О.Р. Заболевания щитовидной железы в пожилом возрасте: особенности клинического течения, диагностики и лечения. // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — Т. 6. № 12. — С. 13-22.
4. Моисеев С.В., Свириденко Н.Ю. Дисфункция щитовидной железы, вызванная амиодароном. // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — №4. — С. 33-39.
5. Национальные клинические рекомендации. Раздел XI.

- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / Под ред. Р.Г. Органова, М.Н. Мамедова — М., 2005. — С. 475-508.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1080 с.
  7. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., и др. Состояния, вызванные приемом амиодарона, в практике кардиологи и эндокринолога. // Лечащий врач. — 2004. — № 2. — С. 16-20.
  8. Lip G.Y., Halperin J.L., Tse H.F. The 2010 European Society of Cardiology Guidelines on the management of atrial fibrillation: an evolution or revolution? // Chest. — 2011. — Vol. 139(4). — P. 738-741.

## REFERENCES

1. Kropachev E.S. Topical questions of therapy with warfarin for medical practitioners. // Russkij Medicinskij zurnal. — 2012. — №14. — P. 689-693. (in Russian)
2. Levchenko I.A., Fadeev V.V. Subclinical hypothyroidism. // Problems of Endocrinology. — 2002. — №2. — P. 13-22. (in Russian)
3. Makar R.D., Makar O.R. Thyroid disease in the elderly: clinical course, diagnosis and treatment. // Mezdunarodnij Endokrinologicheskij Zurnal. — 2007. — Vol. 6. №12. — P. 13-22. (in Russian)
4. Moiseev S.V., Sviridenko N.Y. Thyroid dysfunction caused by amiodarone. // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. — 2012. — №4. — P. 33-39. (in Russian)

5. National clinical guidelines. Section XI. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation / Ed. R. G. Organov, M. N. Mamedov. — Moscow, 2005. — P. 475-508. (in Russian)
6. Rational pharmacotherapy endocrine diseases and metabolic disorders: a guide for clinicians / Ed. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko — Moscow: Litterra, 2006. — 1080 p. (in Russian)
7. Sviridenko N.Y., Platonova N.M., Molašenko N.V., etc. Condition caused by taking amiodaron, in practice, cardiologists and endocrinologist. // Lechaschij Vrach. — 2004. — № 2. — P. 16-20. (in Russian)
8. Lip G.Y., Halperin J.L., Tse H.F. The 2010 European Society of Cardiology Guidelines on the management of atrial fibrillation: an evolution or revolution? // Chest. — 2011. — Vol. 139(4). — P. 738-741.

**Информация об авторах:** Бараховская Татьяна Васильевна — ассистент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: tvbar@bk.ru, тел. (3952) 627-641; ЩербакOVA Александра Витальевна — доцент, к.м.н., 664049, Иркутск, м/р Юбилейный 100.

**Information About the Authors:** Barakhovskaya Tatiana Vasilevna — PhD, MD, assistant of Professor, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, Irkutsk State Medical University, e-mail: tvbar@bk.ru, tel. (3952) 627-641; Shcherbakova Aleksandra Vitalevna — PhD, Associate Prof. of Department Irkutsk State Medical Academe of Continuing Education, 664049, Irkutsk, mikrorajon Yubilejnij, 100, e-mail: sherbakova2007@mail.ru.

© МАТЮНОВА А.Е., БРЕГЕЛЬ Л.В. — 2014  
УДК: 616.72-002-036.12-053.2/.67-079-08:575.113.1

### ТЯЖЕЛЫЙ РЕФРАКТЕРНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ И ПРОБЛЕМАМИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Алла Егоровна Матюнова<sup>1</sup>, Людмила Владимировна Брегель<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра педиатрии, зав. — д.м.н., проф. Л.В. Брегель; <sup>2</sup>Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач — д.м.н., проф. Г.В. Гвак)

**Резюме.** Ювенильный артрит (ЮИА) с системным дебютом и множественным поражением суставов представляет собой наиболее тяжелую форму этого грозного заболевания и обладает самым высоким риском рефрактерности к лечению. Описано наблюдение ЮИА с системными симптомами и деструктивным полиартритом. Проводилась ступенчатая эскалация стандартной базисной терапии, последовательно применены четыре вида генно-инженерных препаратов (инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт); наконец, режим частого введения тоцилизумаба позволил подавить высочайшую степень активности и остановить развитие системного амилоидоза.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит с системным началом, биологические препараты.

### A CASE OF SEVERE REFRACTORY JUVENILE ARTHRITIS AND PROBLEMS IN BIOLOGICAL TREATMENT

A.E. Matyunova, L.V. Bregel

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

**Summary.** Systemic juvenile arthritis (JIA) with progressive multiple joint destruction is characterized by the most severe and refractory course. We describe the patient with very complicated case of JIA who had fever, hepatomegaly, myocarditis, destructive polyarthritis and amyloidosis. Methotrexate and cyclosporine combination therapies was used with biologicals —

infliximab, then rituximab, changed to tocilizumab, then to abatacept. At last, tocilizumab allowed to inhibit the highest degree of activity and to stop the development of systemic amyloidosis.

**Key words:** systemic juvenile arthritis, JIA, biological treatment problems.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) относится к инвалидизирующим болезням, значительно ухудшает качество жизни из-за прогрессирующей деструкции суставов и у ряда больных — выраженных системных расстройств [1,2]. Представлено описание уникального наблюдения рефрактерного ювенильного артрита с множественными деструктивными суставными повреждениями, крайней степенью функциональной недостаточности и тяжелыми висцеритами.

Пациентка А.Ч., русская, возраст 9 лет. Родилась от 8 беременности с многоводием, третьих срочных самостоятельных родов, осложнившихся переломом ключицы и параличом Эрба-Дюшена справа. Родилась с весом 4500, рост 53 см, в асфиксии (2-5 баллов по Ангар), ИВЛ в течение 2 суток после рождения. До 1 года наблюдалась у невролога, проводилось лечение паралича Эрба-Дюшена (массаж, физиолечение). Наследственность по линии матери отягощена ревматоидным артритом. Фтизиатром обследована — данных за туберкулез нет.

В январе 2007 г. в возрасте 2 года, через 2 недели после респираторной инфекции появился отек правого локтевого сустава с местной гипертермией и лихорадка, повышение уровня СОЭ (40 мм/ч) и С-реактивного белка (++++). Госпитализирована в хирургическое отделение, поставлен диагноз — последствия перенесенного гематогенного остеомиелита правой плечевой кости, получала антибиотики внутривенно. После выписки сохранялась контрактура локтевого сустава. Через 5 месяцев появились боли и выраженное ограничение движений в правом коленном, 2-ом проксимальном межфаланговом суставах правой кисти. Госпитализирована в областное детское ревматологическое отделение. Отмечалась припухлость в правом коленном, проксимальном межфаланговом суставе II пальца правой кисти, утренняя скованность, похудание, гепатомегалия, не могла встать на ноги, не ходила. В анализе крови Нв 94 г/л, СОЭ 35 мм/ч, СРБ 24 МЕ/мл. Рентгенологически — со стороны коленных суставов расширение суставной щели справа, краевая узурация, периартикулярное уплотнение мягких тканей ПМФС 2 пальца правой кисти. Начата терапия метотрексатом (МТ) 10 мг/м<sup>2</sup> в неделю per os. Выписана с положительной динамикой по артриту и нормализацией лабораторных показателей.

В октябре 2007 г. присоединился артрит левого коленного, лучезапястных и мелких суставов кистей. Дополнительно назначен циклоспорин (ЦС) 3,5 мг/кг/сут, после чего начала ходить, уменьшились проявления полиартрита. После выписки лечение прервано дома. В январе 2008 г. перестала вставать на ноги, ходить, потеряла способность к самообслуживанию. При госпитализации документировано вынужденное положение конечностей, головы, выраженный отек правого локтевого сустава, коленных, лучезапястных, голеностопных суставов, 2 проксимального межфалангового сустава правой кисти, 3 проксимального межфалангового сустава левой кисти, контрактура правого локтевого, коленных, левого лучезапястного суставов, поражение шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстного сустава. Присоединился миокардит — приглушение тонов сердца, тахикардия. В анализе крови Нв 104 г/л, СОЭ 37 мм/ч. К базисной терапии метотрексатом и циклоспорином добавлен инфликсимаб 40 мг в/в капельно, проведено 5 инфузий, в результате нормализовались лабораторные показатели, объем движений в суставах восстановился полностью, контрактура правого локтевого сустава ис-

чезла. Однако на 5-й инфузии возник отек Квинке и инфликсимаб был отменен. Дома продолжала прием МТ 10 мг/м<sup>2</sup>/нед, ЦС 4 мг/кг/сут нерегулярно.

В 2009 г. возникло обострение болезни с поражением суставов шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстных, голеностопных суставов, рентгенологиче-



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография тазобедренных суставов — эрозии, остеосклероз, асептический некроз, подвывих тазобедренных суставов.

ски — остеопороз, подвывих плюснефаланговых суставов, выраженный отек околоуставных тканей голеностопных суставов, эрозии локтевого сустава. Начато парентеральное введение МТ 15 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с ЦС 3 мг/кг/сут.

Состояние улучшилось, однако в начале 2010 г. вновь усилился болевой синдром, утренняя скованность и отек множественных вовлеченных суставов, присоединилась лихорадка. Направлена в ревматологическое отделение НЦ ЗД РАМН, где проведен курс ритуксимаба № 4. Выписана с положительной динамикой, рекомендовано продолжать МТ 17,5 мг/м<sup>2</sup> в/м, ЦС 3,5 мг/кг/сут, преднизолон 5 мг/сут. Через несколько месяцев дома прием МТ и ЦС самостоятельно прервали. В 2011г. вновь поступила с лихорадкой, миокардитом и обострением полиартрита в областную детскую больницу г.Иркутска. Возобновлено применение МТ и ЦС, но в связи с рефрактерностью к проводимой терапии дополнительно начато лечение

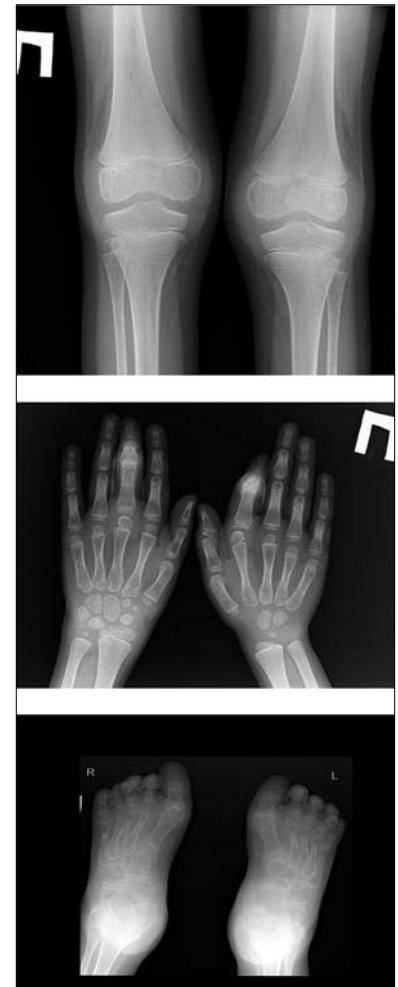


Рис. 2. Выраженный остеопороз, деструкция костной ткани, множественные подвывихи суставов (2012 г/)

тоцилизумабом (ТЦЗ) 8 мг/кг/мес. Исчезла лихорадка, уменьшились проявления миокардита, снизились до нормы титры лабораторных показателей воспаления в гематологических анализах, но персистировал тяжелый полиартрит с множественными контрактурами.

В начале 2012 г. перенесла ОРВИ дважды, введение МТ временно прекращено, на введение ТЦЗ не поступала в течение 5 месяцев. Прогрессивно нарастал полиартрит, возобновлен ТЦЗ с августа 2012 г. При этом в анализе крови уровень СОЭ и СРБ пришли к норме, однако не удавалось купировать тяжелый артрит с выраженными контрактурами. Перестала самостоятельно ходить, угол редрессации коленных суставов составлял 150/45°, резко выражен отек и деформация суставов плюсны, сгибательная контрактура 2 и 3 проксимальных межфаланговых суставов кисти слева и справа. При мультиспиральной компьютерной томографии документирован асептический некроз головок бедренных костей (рис. 1), справа 2-3 ст., слева 3 ст., склероз левой седалищной кости, подвывих тазобедренных суставов, множественные контрактуры суставов конечностей (рис. 2).

В связи с рефрактерным полиартритом на фоне лечения ТЦЗ в сочетании с МТ, проведена замена ТЦЗ на абатацепт 10 мг/кг 1 раз в 2, затем в 4 недели. В течение полугода лечения уменьшились контрактуры и боли в суставах, степень функциональной недостаточности уменьшилась с ФН с IV до III. Начала индивидуальное школьное обучение, успешно усваивает программу, за полгода прибавила в весе 3 кг. При этом возросли показатели СОЭ 50-70 мм в час, СРБ 96-150 МЕ/мл.

В сентябре-ноябре 2013 г. впервые обнаружен высокий уровень сывороточного амилоида — 100-300 мг/л. В декабре 2013 г. проведена телемедицинская консультация с главным детским специалистом НИИР РАМН (Москва) И.П. Никишиной, рекомендовано изменение режима введения ТЦЗ на 12 мг/кг 2 раза в месяц. Спустя 3 месяца значительное улучшились клинические показатели — увеличился угол редрессации в коленных суставах до 165/10°, увеличился объем движений в височно-нижнечелюстных суставах, значительно уменьшилась степень ограничения движений в проксимальных межфаланговых суставах и отек суставов плюсны, лабораторные данные пришли к норме — СОЭ 8 мм/ч, СРБ 0,3 мг/мл, белок сывороточного амилоида от 05.03.14 г. — 6 мг/л (норма до 6,4), вес 22 кг (+2 кг), (ВАШ 15 мм, СНАQ 1,9 балла, DD score 2,3).

Данное наблюдение демонстрирует крайне тяжелый вариант ЮИА на фоне наследственной отягощенности, непрерывно-рецидивирующего течения с прогрессирующим полиартрита и системных симптомов, а также многочисленных перерывов лечения ввиду низкой комплаентности семьи. При отсутствии современных методов базисной терапии ребенку угрожала бы полная обездвиженность и прогрессирующее течение амилоидоза внутренних органов с развитием ХПН или ЗСН. Благодаря последней модификации базисной терапии с частым введением тоцилизумаба в дозе 12 мг/кг каждые 2 недели, остановлено формирование амилоидоза внутренних органов, купирована активность лабораторных показателей, появилась возможность хирургической реабилитации пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: Рук-во для врачей, преподавателей, научных сотрудников. / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. — 308 с.
2. Детская ревматология: Рук-во для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
3. Матюнова А.Е., Брегель Л.В. Анализ методов базисной терапии системного варианта ювенильного идиопатического артрита // Современные проблемы ревматологии. — 2007. — Вып. 3. — С. 35-38.
4. Bekkering W.P., ten Cate R., van Rossum M.A. A comparison of the measurement properties of the Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale with the childhood health assessment questionnaire in daily practice // Clin. Rheumatol. — 2007. — V. 26. — P. 1903-1907.

5. Howe S., Levinson J., Shear E.S. Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1991. — V. 34. — P. 873-880.
6. Oen K., Reed M., Malleson P. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2003. — V. 30. — P. 832-840.
7. Tennant A., Kearns S., Turner F. Measuring the function of children with juvenile arthritis // Rheumatology. — 2001. — V. 40. — P. 1274-1278.
8. Van Rossum M.A., Boers M., Zwinderman A.H. Development of a standardized method of assessment of radiographs and radiographic change in juvenile idiopathic arthritis: introduction of the Dijkstra composite score // Arthritis Rheum. — 2005. — V. 52. — P. 2865-2872.

## REFERENCES

1. Alekseeva E.I., Litvitskiy P.F. Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinical algorithms for diagnosis and treatment of: Handbook for doctors, teachers, researchers. / Ed. A.A. Baranov. — Moscow: VEDI, 2007. — 308 p. (in Russian)
2. Children's Rheumatology: Handbook for Physicians / Ed. A.A. Baranov, L.K. Bazhenova. — Moscow: Meditsina, 2002. — 336 p. (in Russian)
3. Matyunova A.E., Bregel L.V. The analysis of different disease-modifying therapy methods in systemic-onset of juvenile idiopathic arthritis // Modern problems of Rheumatology. — 2007. — Is. 3. — P. 35-38. (in Russian)
4. Bekkering W.P., ten Cate R., van Rossum M.A. A comparison of the measurement properties of the Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale with the childhood health assessment questionnaire in daily practice // Clin. Rheumatol. — 2007. — V. 26. — P. 1903-1907.

5. Howe S., Levinson J., Shear E.S. Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1991. — V. 34. — P. 873-880.
6. Oen K., Reed M., Malleson P. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2003. — V. 30. — P. 832-840.
7. Tennant A., Kearns S., Turner F. Measuring the function of children with juvenile arthritis // Rheumatology. — 2001. — V. 40. — P. 1274-1278.
8. Van Rossum M.A., Boers M., Zwinderman A.H. Development of a standardized method of assessment of radiographs and radiographic change in juvenile idiopathic arthritis: introduction of the Dijkstra composite score // Arthritis Rheum. — 2005. — V. 52. — P. 2865-2872.

**Информация об авторах:** Брегель Людмила Владимировна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664049, г. Иркутск, м-он Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, кафедра педиатрии, e-mail: bregel@mais.baikal.ru; Матюнова Алла Егоровна — ревматолог, 664042, Иркутск, б-р Гагарина 4, ГБУЗ ИГОДКБ, тел. (3952)241930, e-mail: MatyunovaAE@yandex.ru.

**Information about the authors:** Bregel Lyudmila — Head of Department, PhD, MD, DSc, professor, 664049, Russia, Irkutsk, mkr. Jubileyny, 100, IGMAPO, Department of Pediatrics, e-mail: bregel@mais.baikal.ru; Matyunova Alla Egorovna — rheumatologist, 664042, Russia, Irkutsk, Boulevard Gagarin, 4 IGODKB, tel. (3952) 241930, e-mail: MatyunovaAE@yandex.ru.

## ЛЕКЦИИ

© ЖЕЛТОВСКИЙ Ю.В., ГРИГОРЬЕВ Е.Г. — 2014  
УДК 616.126.3-002

### ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Юрий Всеволодович Желтовский<sup>1,2</sup>, Евгений Георгиевич Григорьев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; <sup>3</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор — чл.-корр. Е.Г. Григорьев)

**Резюме.** В лекции дается определение инфекционного эндокардита, освещаются вопросы истории, этиологии, патогенеза, эпидемиологии. Приводятся наиболее информативные методы диагностики, показания к операции, принципы хирургического лечения. Обоснована и подробно изложена собственная методика оперативного лечения инфекционного эндокардита с применением иммобилизованных ферментов для санации очагов инфекции. Показаны результаты лечения. Для иллюстрации продемонстрированы два клинических наблюдения

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, сердце, диагностика, хирургическое лечение.

### HEART VALVES INFECTIOUS ENDOCARDITIS

Yu. V. Zheltovskiy<sup>1,2</sup>, Ye. G. Grigoryev<sup>2,3</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuous Education; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>3</sup>Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery of SB RAMS, Russia)

**Summary.** The lecture gives definition of infectious endocarditis, illustrates issues of history, etiology, pathogenesis, and epidemiology. The authors describe the most informative methods of diagnostics, indications for surgery, and principles of surgical treatment. The article includes substantiation and thorough description of the developed method of infectious endocarditis surgical treatment with application of immobilized enzymes for sanitation of foci of infection. The results of treatment are shown and two clinical observations are demonstrated.

**Key words:** infectious endocarditis, heart, diagnostics, surgical treatment.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — тяжелое заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя преимущественно на клапанах сердца, реже — на пристеночном эндокарде, эндотелии в зоне порока, магистральных сосудах. Протекает по типу сепсиса с бактериемией, иммунокомплексными изменениями и осложнениями.

Известно, что патоморфологической основой ИЭ является полипозно-язвенный эндокардит, характеризующийся наличием вегетаций — аномальных образований, состоящих из микробных колоний, тканевого детрита, форменных элементов крови и фибрина. Заболевание является одной из актуальных социально-медицинских проблем современности, регистрируется во всех странах мира и различных климатогеографических зонах.

**История.** Инфекционный эндокардит был впервые описан Lazare Revire в 1646 году. История развития учения об эндокардите, которое возникло почти одновременно в Западной Европе и России, начинается с середины XIX века. Термин «эндокардит» впервые ввел в клинику Буйо (J.V. Bouillaud) в 1834 году и связал его с ревматизмом. Патоморфологические изменения при данном заболевании были описаны Рокитанским (S. Rokitansky) в 1844 году.

Термин «инфекционный эндокардит» предложен Тейлером (M. Teiler) в 1936 году. Г.Ф. Ланг (1932) предложил другое название — септический эндокардит, что, по его мнению, подчеркивало связь заболевания с сепсисом. После открытия пенициллина и создания высокоактивных антибактериальных препаратов были достигнуты определенные успехи в лечении ИЭ. Однако применение антимикробных средств в лечебных и профилактических целях наряду с положительными результатами привело к изменению структуры его возбудителей. Стали чаще выявляться микроорганизмы, резистентные к большинству применяемых антибиотиков, а также грамотрицательные бактерии, грибы и другие представители микрофлоры, не типичные для классического ИЭ. Это привело к изменению клинико-

морфологической картины заболевания, его течения и исходов [5]. Таким образом, если в доантибиотиковую эру причиной смерти больных в 80% наблюдений являлась инфекция, а сердечная недостаточность в 20%, то в эру антибиотиков последняя в структуре летальности стала составлять 65%.

**Этиология.** До появления антимикробных препаратов ИЭ в 90% наблюдений вызывался зеленым стрептококком, чаще в результате транзиторной бактериемии у больных ревматическими пороками сердца вследствие инфекции верхних дыхательных путей. Н. Д. Стражеско (1929) и Г. Ф. Ланг (1957) придерживались точки зрения об общем патогенезе ревматизма и септического эндокардита и считали зеленым стрептококком единственной причиной ИЭ, а само заболевание рассматривалось как вариант ревматизма. Однако исследованиями Б.А. Черногубова (1950) доказано, что заболевание может развиваться первично на неизмененных клапанах сердца. С начала 1970-х годов увеличивается число инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, интенсивно развивается кардиохирургия и вместе с тем получает более широкое распространение употребление наркотиков. Все это существенно повысило этиологическую роль стафилококков и грамотрицательных микроорганизмов. По данным литературы, в 1970-1980-х годах стафилококковая этиология ИЭ выявлялась в 50-70% наблюдений при острых формах заболевания. В настоящее время частота стафилококкового эндокардита может достигать 31-50%, причем основным является золотистый стафилококк. В то же время отмечается возрастание роли грамотрицательных возбудителей (кишечная палочка, протей, синегнойная палочка, клебсиелла), а также гонококков. Грамотрицательные микроорганизмы становятся основной причиной ИЭ, возникшего в результате инфицирования венозных катетеров.

Длительное (в ряде случаев необоснованное) лечение антибиотиками, глюкокортикостероидами и цитостатиками приводит к дисбактериозу, на фоне которого развивается грибковая инфекция. Наиболее ча-

сто ИЭ вызывается грибами рода *Candida*, *Aspergillus*, *Actinomyces*, *Histoplasma*. Грибковые эндокардиты встречаются в 3-4 % наблюдений и сопровождаются высокой летальностью. По данным Н. В. Баланина (1994), у больных ИЭ при посевах крови выделены 70 видов микроорганизмов, среди них 21 разновидность стрептококка.

Развитие и усовершенствование микробиологических и серологических методов исследования позволили выявить ряд редких возбудителей ИЭ, в частности вирусов. В качестве причины заболевания могут выступать вирусы и L-формы микроорганизмов. Наиболее достоверным для подтверждения диагноза является повторное выделение одного и того же возбудителя. В последние годы увеличивается число сообщений об ИЭ полимикробной этиологии, который развивается преимущественно у наркоманов (около 60%). Имеется наблюдение, когда у 17-летнего наркомана в качестве этиологических агентов ИЭ фигурировали 8(!) возбудителей, выделенных из гемокультуры и клапанных вегетаций, полученных во время кардиохирургической операции.

Следует отметить, что в 60% наблюдений ИЭ протезов клапанов обусловлен эпидермальным стафилококком, обладающим выраженной адгезивной способностью к сердечному эндотелию, сосудистым катетерам и протезам клапанов. Вызываемое им поражение естественных клапанов, как правило, имеет вялое течение и по клинике напоминает затяжной септический эндокардит. Такое разнообразие возбудителей требует достаточного материального обеспечения бактериологических лабораторий и соответствующей подготовки микробиологов. Получить положительную гемокультуру удается лишь у 45-50% больных с острой и у 15-20% с подострой или вялотекущей формами заболевания. Однако отрицательный результат при соответствующей клинике ни в коей мере не исключает диагноза ИЭ.

**Патогенез.** В настоящее время патогенез ИЭ представляется как сложный процесс, предполагающий наличие трех звеньев: 1) бактериемии; 2) повреждения эндокарда; 3) ослабления резистентности организма, способствующего развитию локального инфекционного процесса. Важным в патогенезе заболевания является также ряд предрасполагающих факторов: аномалии развития; врожденные или приобретенные пороки сердца; наличие протезов клапанов. К сопутствующим факторам относятся сахарный диабет, наркомания, токсикомания и алкоголизм.

Вследствие повреждения эндотелия клапанов сердца и пристеночного эндокарда турбулентным током крови, гемодинамическим ударом и т. п. происходит отложение фибрина и тромбоцитов на створках клапанов сердца с образованием микротромботических масс (асептических вегетаций). По мнению А.А. Демина (1978), фиксации и размножению микроорганизмов на эндокарде способствуют тромботические наложения, изменения тканей клапанов за счет отека, экссудативных и пролиферативных процессов. Отложение тромбоцитов и фибрина происходит только при нарушении целостности клеток эндотелия. По данным Ю.Л. Шевченко [6], введение больших доз микроорганизмов в эксперименте может вызвать сепсис, но сердце при этом остается интактным. В случае же травмы эндокарда в месте повреждения оседают тромбоциты и фибрин, а затем и микрофлора.

В эксперименте было показано, что микробы, погруженные в фибрин, становятся недосягаемыми для лейкоцитов, а скорость их роста остается такой же, как и на искусственных питательных средах в идеальных условиях инкубации. Возникающие перепады давления крови между камерами сердца, образование регургитационных потоков при недостаточности клапанов или интентивных потоков крови при их стенозах и дефектах перегородок сердца способствуют транслокации микроорганизмов в эндокард, что происходит легче и ин-

тенсивнее в местах наиболее выраженных изменений. ИЭ чаще наблюдается при пороках левой части сердца, чем правой, за счет того, что давление крови в левых отделах в 5 раз выше, чем в правых. Таким образом, патологическое действие струи крови на эндокард гораздо интенсивнее при пороках митрального и особенно аортального клапанов, чем при патологии трехстворчатого клапана или клапана легочной артерии.

При ИЭ чаще поражается аортальный клапан, затем митральный, значительно реже трехстворчатый и очень редко клапан легочной артерии.

Существует еще один путь травматизации эндокарда правых камер сердца — частые внутривенные инъекции. Дело в том, что струйное введение любых лекарственных препаратов, даже физиологического раствора, всегда сопровождается появлением в крови мельчайших пузырьков воздуха, которые «бомбардируют» поверхность эндокарда, травмируя его. Возможно, именно таким образом возникает ИЭ у наркоманов, которые к тому же нередко пренебрегают элементарными правилами асептики, в связи с чем резко увеличивается вероятность присоединения инфекции. По мнению Ю. Л. Шевченко [5], этим, вероятно, объясняется тот факт, что у наркоманов чаще (в 55 % наблюдений) поражается трикуспидальный клапан, чем аортальный и митральный (35 и 30 % соответственно).

По мнению Б. С. Белова [1], для развития ИЭ важно сочетание нескольких факторов: массивность проникновения возбудителя, его высокая вирулентность, подавление иммунитета и благоприятные условия для фиксации микроорганизмов. Имеет значение и эволюция возбудителей, которая может обуславливать разнообразие клинических признаков, появление резистентной к антибиотикам микрофлоры, извращение реактивности организма, нарушение активности систем нейрогуморальной регуляции, фон развития болезни. Прогрессирование вегетаций приводит к разрушению клапанов сердца (перфорации, отрывы и разрывы створок), возникновению клапанной регургитации, что предопределяет гемодинамически обусловленную сердечную недостаточность. Источник инфекции на клапанах сердца способствует развитию персистирующей бактериемии в организме, эмболических осложнений в большом круге кровообращения при левосердечном, и в малом круге кровообращения — при правосердечном ИЭ. В дальнейшем заболевание протекает как диссеминированный процесс полиэтиологического и ациклического характера. Следует иметь в виду, что нередко на этом этапе санация первичного инфекционного очага не приводит к выздоровлению.

**Эпидемиология.** Частота ИЭ, несмотря на своевременную диагностику и проведение адресной антибиотикотерапии, не имеет тенденции к уменьшению в последние годы. Заболеваемость ИЭ составляет от 3,8 до 10 на 100 000 населения в год; чаще встречается в возрасте от 21 года до 50 лет (до 86% наблюдений) и в три раза чаще у мужчин, чем у женщин. Заболеваемость ИЭ остается высокой за счет роста наркомании и числа лиц, перенесших медицинские манипуляции. В большинстве наблюдений (40-65%) ИЭ поражает интактные клапаны сердца, а частота его развития у больных с ревматическими пороками сердца колеблется от 13 до 40%. Известно, что при консервативной терапии, даже при неосложненном течении активного ИЭ, летальность достигает 50-90% (В.П. Поляков, 2004).

По данным Л.А. Бокерия и Р.Г. Гудковой, число пациентов, оперированных по поводу ИЭ, с 2003 года в России возросло на 17,8 % и составило в 2013 году уже 12,3% от всего объема хирургической помощи при приобретенных пороках сердца [2].

**Классификация.** В процессе диагностики и комплексного лечения ИЭ для решения лечебных и тактических задач целесообразно руководствоваться такой клинической классификацией, которая учитывала бы не только этиологическую и патогенетическую сущ-

ность заболевания, но и многогранность клинико-морфологических проявлений сложного инфекционного процесса, протекающего в организме с измененной реактивностью. Кроме того, классификация должна отражать эволюцию заболевания и многообразие его форм.

Наиболее полную классификацию ИЭ предложил А.А. Демин в 1978 году, которую дополнил Ю.Л. Шевченко (1995). Авторы рассматривают проблему ИЭ с точки зрения этиологии, патогенетических фаз процесса, степени активности, вариантов течения, клинико-морфологических форм болезни и ведущей органной патологии. При этом основой классификации считают этиологическую характеристику возбудителя и ответную реакцию организма.

**Диагностика.** Течение ИЭ характеризуется значительным многообразием, что осложняет его диагностику, поэтому почти у 40% больных с инфекционным поражением сердца заболевание распознается с опозданием. Средний срок установления диагноза составляет 50-90 суток, а при ИЭ правых камер сердца может превышать его. В 32% наблюдений при поступлении больного в стационар ИЭ даже не учитывался в дифференциальном диагнозе, а частота впервые выявленного на операции или при патологоанатомическом вскрытии ИЭ достигает 25% [5].

Клиническими проявлениями ИЭ могут быть: 1) признаки инфекционно-септической интоксикации; 2) нарушение гемодинамики вследствие поражения клапанного аппарата и мышцы сердца; 3) наличие специфических осложнений (тромбоэмболии, гепатит, гломерулонефрит, васкулит и др.).

Острый первичный ИЭ чаще вызывается высоковирулентной микрофлорой, возникает на измененных клапанах сердца, протекает с ярко выраженной клинической картиной сепсиса, быстрым (иногда в течение нескольких дней) формированием деструкции и перфорации клапанных створок, тромбоэмболиями, прогрессирующей сердечной недостаточностью и при отсутствии экстренного кардиохирургического лечения часто заканчивается летальным исходом. При подостром ИЭ клиническая картина разворачивается постепенно, в течение 2-6-ти недель, отличается разнообразием и варьирующей выраженностью симптомов. Клиническая симптоматика ИЭ развивается, как правило, спустя 2 недели с момента возникновения бактериемии и характеризуется лихорадкой (в большинстве случаев неправильного типа), сопровождающейся ознобом. Отмечаются потливость, быстрая утомляемость, прогрессирующая слабость, анорексия, потеря массы тела. Применение антибиотиков может быстро купировать гипертермию и усложнить постановку диагноза. Предположение о заболевании эндокарда возникает, если у больного появляются шумы в сердце. Поэтому внезапное появление диастолического шума над аортой типично для данного заболевания. Шумы при первичном ИЭ могут изменяться и даже исчезать, что объясняется ростом и распадом микробных вегетаций на клапанах, которые могут изменять диаметр клапанного отверстия или прикрывать образовавшиеся дефекты в створках клапанов. При поражении митрального и трикуспидального клапанов шум может быть обусловлен отрывом хорд от сосочковых мышц. Необходимо отметить, что сила, длительность и тембр шума часто не соответствуют тяжести процесса.

У больных с вторичным ИЭ на протяжении всего периода развития заболевания шумы могут оставаться прежними. Прогрессирование признаков недостаточности кровообращения идет медленнее, чем при первичном ИЭ, но сердечная недостаточность у этих больных труднее поддается терапии.

При длительном течении инфекционного процесса возможно появление артериальных эмболий, которые манифестируют внезапными болями, бледностью кожного покрова и исчезновением пульса в бассейне окклюзии, вплоть до гангрены конечностей, а в случае эм-

болии коронарных артерий — ишемическими болями и соответствующими ишемическими изменениями на ЭКГ. Неврологические нарушения в результате эмболии встречаются в 20% наблюдений. В 23-65% отмечаются спленомегалия, абсцесс и инфаркт селезенки, а также почечная патология с протеинурией, гематурией, повышением уровня креатинина в сыворотке крови. ИЭ правых камер сердца часто проявляется септической пневмонией вследствие эмболии ветвей легочной артерии фрагментами микробных вегетаций.

Основные изменения лабораторных показателей при ИЭ: анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево при нормальном (чаще) или уменьшенном количестве лейкоцитов, тромбопения, резко увеличенная СОЭ, гипопроотеинемия, гипергаммаглобулинемия, появление С-реактивного белка, положительный ревматоидный фактор, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, антиядерный фактор в низких титрах, протеинурия, гематурия.

Изменения показателей иммунитета не являются специфическими, они характерны для инфекционного процесса вообще и отражают общую реакцию организма на бактериальную агрессию. После проведенного оперативного лечения, санации внутрисердечного очага инфекции и соответствующей антибиотикотерапии показатели иммунитета нормализуются. Также у больных ИЭ выявлены снижение средних абсолютных значений Т- и В-лимфоцитов, активация гидrolитических ферментов нейтрофилов при оценке в спонтанном НСТ-тесте и спонтанное розеткообразование, свидетельствующее о бактериальной активации ферментативных систем полинуклеаров. Последнее может быть использовано с целью диагностики ИЭ.

Необходимо отметить, что на современном этапе трансформации ИЭ реже стали встречаться такие характерные симптомы сепсиса, как гектическая лихорадка с профузными потами, геморрагические проявления, периферические симптомы — пятна Лукина-Либмана, узелки Ослера, мелкие эритематозные высыпания на ладонях и подошвах (симптом Джейнуэя), овальные с бледным центром геморрагические высыпания на глазном дне (пятна Рота). Однако, несмотря на низкую встречаемость (от 5 до 25%), они по-прежнему сохраняют свою диагностическую значимость и входят в состав малых клинических признаков. Превалирующими проявлениями эндокардита стали прогрессирующая сердечная недостаточность, миокардит, васкулиты, тромбоэмболии, гломерулонефрит.

Таким образом, клиническая и микробиологическая эволюция ИЭ обусловлена: 1) широким применением антибактериальных препаратов, внедрением в клиническую практику различных хирургических вмешательств, увеличением количества внутривенных введений лекарственных препаратов; 2) снижением заболеваемости ревматизмом, увеличением продолжительности жизни пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца. В настоящее время происходит значительное уменьшение числа классических случаев ИЭ, где возбудителем является зеленящий стрептококк, и резко возрастает число заболеваний, вызванных самыми различными микроорганизмами. В результате этого происходит трансформация клинической картины ИЭ.

При обследовании больных ИЭ обязательно проведение ЭКГ, хотя она не относится к специфическим методам исследования. При разрушении клапанного аппарата сердца возможны нарушения его ритма и проводимости из-за анатомической близости клапанов к проводящей системе. Нередко типичным признаком заболевания становится развитие атриовентрикулярной блокады, что наиболее часто связано с образованием абсцессов клапанного кольца.

Наиболее информативной в диагностике ИЭ является ЭХОКГ, которая проводится в одно- и двухмерном режиме, позволяя выявлять вегетации на створках клапанов и разрушение внутрисердечных структур,

оценивать гемодинамику и функцию левого желудочка. По мнению разных авторов, вегетации во время острого процесса обнаруживаются на клапанах с частотой 39-90 %, что зависит от их величины, структуры и локализации, длительности заболевания, предшествующего поражения клапанов сердца, наличия протеза клапана.

Следует иметь в виду, что отсутствие дополнительных наложений на створках клапанов по данным ЭХОКГ не позволяет отвергнуть диагноз ИЭ при наличии клинических или микробиологических признаков заболевания, поскольку разрешающая способность УЗИ дает возможность выявлять вегетации диаметром более 3-5 мм. Если ИЭ развивается на клапанах сердца, пораженных ревматизмом, то бывает весьма сложно идентифицировать внутрисердечные сигналы из-за рубцовых изменений, фиброза и кальциноза створок, акустическая плотность которых доминирует над таковой соседних структур. В этом случае для постановки диагноза вторичного ИЭ большое значение придается чреспищеводной ЭХОКГ. Она позволяет выявить вегетации у 92% больных ИЭ, в том числе с эмфиземой легких, деформацией грудной клетки, ожирением. С помощью ультразвукового обследования сердца при ИЭ можно обнаружить дополнительные наложения на клапане, разрыв или перфорацию створок, отрыв хорд и аневризмы, определить размеры полостей сердца, функцию левого желудочка, оценить степень клапанной регургитации, выявить патологические внутрисердечные сообщения. Благодаря высокой информативности ЭХОКГ-исследования в большинстве случаев необходимости в зондировании полостей сердца у больных ИЭ не возникает, за исключением коронарографии по известным показаниям.

**Лечение.** Следует отметить, что проблема оптимальной длительности терапевтического лечения ИЭ естественных клапанов окончательно не решена, однако чаще всего стремление завершить полный курс консервативных мероприятий увеличивает риск летальных исходов после оперативного вмешательства.

**Хирургическое лечение.** Основные задачи хирургического лечения ИЭ — устранение нарушений гемодинамики, удаление очага инфекции, санация полостей сердца. Результаты оперативного лечения, как и любого другого, оцениваются по летальности, длительности лечения, способности возвращения к труду, количеству потребляемых лекарств и т. д.

Первую успешную операцию по поводу ИЭ — иссечение трикуспидального клапана — выполнили Кау и соавт. (1961), а американские хирурги Wallace и Young произвели первое успешное протезирование аортального (1963) и митрального (1965) клапанов механическими протезами.

Первые вмешательства носили характер «операций отчаяния» и проводились, когда возможности консервативного лечения были исчерпаны. После накопления опыта хирургических вмешательств на сердце при активном ИЭ и снижения эффективности антибактериальной терапии одной из основных задач операции стала ликвидация внутрисердечного септического очага.

В современных условиях основным принципом хирургического лечения ИЭ стало раннее оперативное вмешательство при минимальных внутрисердечных разрушениях, до развития других тяжелых осложнений.

Оперативное лечение ИЭ показано в следующих случаях:

- 1) острое разрушение клапанов сердца;
- 2) артериальные тромбоэмболии;
- 3) признаки формирования абсцесса сердца;
- 4) грибковый эндокардит;
- 5) инфекционный протезный эндокардит;
- 6) неэффективность этиотропной терапии в течение 3-х недель.

Срок жизни при остром разрушении клапана аорты вследствие ИЭ в среднем составляет 1-1,5 месяца. При острой недостаточности других клапанов также показа-

на неотложная операция, а всякие попытки продолжения консервативной терапии усугубляют расстройства кровообращения вследствие истощения резервов миокарда. Исходная функция миокарда — один из основных факторов, влияющих на результат оперативного вмешательства. Наличие полиорганной недостаточности и метастатических инфекционных очагов отрицательно сказывается на прогнозе.

При длительном существовании активного инфекционного процесса, вызванного преимущественно вирулентной микрофлорой и измененным иммунитетом больного, возможно распространение инфекции за створки клапана с формированием абсцесса фиброзного кольца, прилежащих сердечных структур и образованием параклапанных фистул. Абсцессы фиброзного кольца встречаются у 20-30 % пациентов с активным клапанным ИЭ, при этом наиболее часто поражается аортальный клапан. Их наличие является абсолютным показанием к операции.

Особое место среди других форм ИЭ занимает грибковый эндокардит. Несмотря на применение многочисленных противогрибковых препаратов, эта форма заболевания остается смертельной даже при самой мощной этиотропной терапии.

Учитывая, что все оперативные вмешательства при ИЭ проводятся в условиях искусственного кровообращения, необходимо обратить внимание на ряд положительных моментов его применения. Так, искусственное кровообращение обладает стерилизующим эффектом при специально спланированной перфузии, участвует в дезинтоксикации и нормализации гомеостаза в случае полиорганной недостаточности, особенно в септической стадии ИЭ.

Полнота удаления инфицированных тканей во время операции является важным техническим приемом, от которого во многом зависит исход лечения. Напомним, что микробы, погруженные в фибрин, становятся недостижимыми для лейкоцитов, а скорость их роста остается такой же, как и на искусственных питательных средах в идеальных условиях инкубации. Кроме того, в данном состоянии микробы защищены от воздействия антибиотиков и распространяются на фиброзное кольцо и подлежащие ткани. С помощью хирургических инструментов полностью удалить инфекционный компонент болезни часто не удается.

Решение проблемы стало возможным благодаря применению протеолитических ферментов, иммобилизованных на биологически совместимых носителях. Эти препараты, сохранив свои протеолитические свойства, обладают повышенной устойчивостью к изменениям pH, температурным факторам, не вызывают аллергии организма, не оказывают амитотического и цитотоксического действия, совместимы с большинством антибактериальных препаратов, оказывая синергический эффект.

Сотрудниками Института цитологии и генетики СО АН СССР (г. Новосибирск) разработан такой препарат иммобилизованных бактериальных протеиназ — имозимаза (Р.И. Салганик и соавт., 1977). Многолетний опыт применения имозимазы показал, что она не имеет побочных эффектов в виде аллергических реакций и токсического воздействия продуктов протеолиза на организм, благодаря чему нашла широкое применение при лечении гнойных заболеваний различной локализации [3].

Нами обоснован, разработан и внедрен метод стерилизации зоны имплантации клапанов сердца при хирургическом лечении активного ИЭ. После проведенного эксперимента *in vitro* он был применен в клинике [5].

После визуального адекватного удаления фрагментов клапана и вегетаций в большинстве случаев микрофлора, вызывающая процесс, оставалась на фиброзном кольце и прилежащих структурах сердца. Это подтверждено при исследовании мазков-отпечатков, взятых непосредственно после иссечения клапана на операцион-



ном столе. Следовательно, есть основание считать, что остается тканевый детрит, форменные элементы крови и фибрин, где вегетируют микробные ассоциации, которые в послеоперационном периоде при определенных условиях могут вызывать рецидив болезни с развитием протезного эндокардита. Промывание полостей сердца большим количеством антисептических растворов, обработка фиброзного кольца 5%-м раствором йода не способны решить проблему, так как оставшиеся колонии микробов защищены оболочкой из организованного фибрина. Имобилизованные ферменты обеспечивают лизис девитализированных тканей и фибрина. Импозимаза не действует на живые микроорганизмы, но создает условия для их уничтожения с помощью анти-септиков.

При использовании разработанного метода выполнялось адекватное удаление створок клапана с вегетациями, с частичным сохранением хордопапиллярного аппарата, без тканей фиброзного кольца, учитывая его поражение и непрочность. Эта зона обрабатывалась имозимазой с экспозицией 5 минут, и промывались полости сердца. Затем для повышения надежности фиксации протеза и сохранения функции левого желудочка накладывались частые П-образные швы на прокладках, и имплантировался клапан. Применение синтетических прокладок обосновывалось тем, что оставшиеся после обработки ткани становятся стерильными.

Послеоперационная летальность при ИЭ в клинике составляла 4,7%.

При обследовании в отдаленном периоде (до 10 лет) ни у одного из пациентов, оперированных с применением данного метода, не выявлено рецидива заболевания и специфических осложнений ИЭ, таких как парапротезные фистулы, протезный эндокардит, дисфункция клапанных протезов.

#### Клиническое наблюдение № 1

Больная М., 44 лет, заболела в сентябре 2004 г. после переохлаждения и физической нагрузки (копала картошку). Появилась одышка при незначительной физической нагрузке, резкая слабость, отеки на ногах. Повышения температуры не было. Получала амбулаторное лечение по поводу острого респираторного заболевания. В связи с ухудшением состояния лечилась в терапевтическом стационаре по месту жительства, где поставлен диагноз первичного инфекционного эндокардита. В кардиологическое отделение была направлена 18.11.2004 г. (через 2 месяца от начала заболевания). При поступлении состояние больной тяжелое, предъявляла жалобы на одышку при физической нагрузке и в покое, сердцебиение, боли в области сердца, увеличение печени, отеки на нижних конечностях, резкое похудание. Число дыханий в покое до 36 в 1 минуту. В лёгких — влажные хрипы в нижних отделах. Тоны сердца ритмичные, выслушивался систолический шум над верхушкой и диастолический шум над аортой. Пульс 100 в 1 минуту. АД 120/40 мм рт.ст. Печень (+) 7 см. Асцит. По данным ЭКГ — синусовая тахикардия 100 в 1 минуту, блокада левой ножки пучка Гиса, перегрузка обоих предсердий, дистрофические изменения миокарда желудочков. Рентгенография грудной клетки: правосторонняя полисегментарная пневмония. Д-ЭХОКГ — аортальный клапан: на левой коронарной и некоронарной створках рыхлые вегетации до 1,5 см; митральный клапан: створки не смыкаются, вегетации до 4 см, пролабирующие в левый желудочек. Недостаточность митрального клапана III степени, недостаточность аортального — III степени, недостаточность трикуспидального — II степени. Признаки эксудативного перикардита (рис. 1).

В посевах крови *Enterococcus faecalis*. Анализ крови: Нв — 79 г/л, СОЭ — 34 мм/ч, лейкоцитоз —  $12,5 \times 10^9$ /л с нейтрофильным сдвигом влево. Мочевина — 19,6 ммоль/л. Креатинин — 366 ммоль/л. Установлен диагноз: первичный ИЭ, активная фаза, недостаточность митрального, аортального и трикуспидального клапанов. IV ФК. Правосторонняя полисегментарная пнев-



Рис. 1. ЭхоКГ больной М. Массивные вегетации на аортальном клапане.

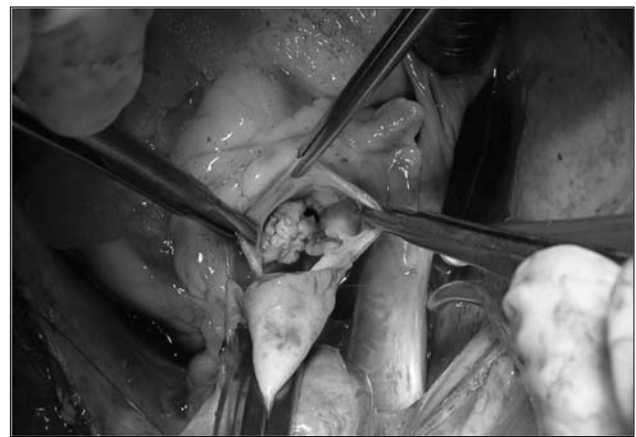


Рис. 2. Рыхлые вегетации на разрушенном аортальном клапане при первичном ИЭ (интраоперационное фото).

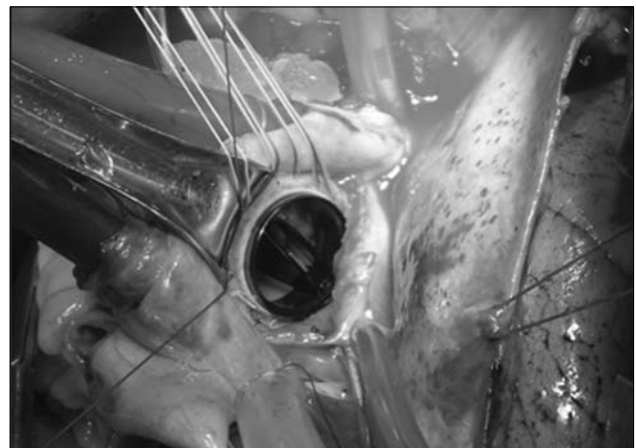


Рис. 3. Имплантированный механический протез клапана в аортальную позицию (интраоперационное фото).

мония. Легочная гипертензия. Экссудативный плеврит. Асцит. Кахексия. 02.12.2004 г. консультирована кардиохирургом, переведена в кардиохирургический центр. 7.12.2004 — операция, во время которой выявлено что створки митрального клапана не дифференцируются, представляют из себя конгломерат воспаленных тканей с рыхлыми вегетациями до 4 см длиной. Хорды передней створки митрального клапана частично оборваны. На фрагментированных створках аортального клапана множественные рыхлые вегетации (рис. 2).

Выполнено протезирование митрального клапана («МедИнж-29»), протезирование аортального клапана («МедИнж-23») (рис. 3). Трикуспидальное отверстие

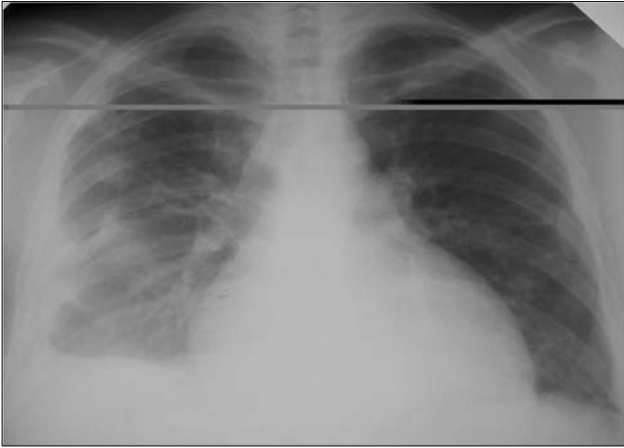


Рис. 4. Обзорная рентгенограмма грудной клетки больной С. Массивная тромбоземболия правой ветви лёгочной артерии. Инфаркт-пневмония, осложнённая плевритом.

перерастянуто, фиброз створок умеренный, вегетаций нет. Выполнена пластика трикуспидального клапана опорным кольцом («МедИнж-34»). Во время операции была выполнена аппликация фиброзных колец митрального и аортального клапанов тампоном с раствором имозимазы, экспозиция 5 минут, и затем обработка 5% раствором йода. Послеоперационный период протекал с явлениями умеренно выраженной сердечной недостаточности, анемией. Проводилась антибактериальная терапия с учетом полученной микрофлоры. На контрольной ЭХОКГ — признаков дисфункции протезов клапанов не выявлено. Сократительная способность миокарда сохранена. Больная выписана на амбулаторное наблюдение через 21 сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Последний раз пациентка осмотрена через 8 лет после операции — признаков рецидива инфекции и недостаточности кровообращения не выявлено. Качество жизни хорошее.

#### Клиническое наблюдение № 2

Больная С., 29 лет, заболела остро в июне 2004 г., когда отметила повышение температуры тела до 39° С, появление одышки при физической нагрузке, боли в области сердца, кровохарканье, проливные поты. Из анамнеза удалось выяснить, что месяц назад был медицинский аборт в обычные сроки. Пациентка лечилась в гинекологическом, а затем в терапевтическом стационарах, куда была переведена в связи с развившейся правосторонней пневмонией. После массивной антибиотикотерапии наступило улучшение. Однако прогрессировала сердечная недостаточность и возникла клиника сепсиса. Больная была переведена в гнойно-септический центр ГУЗ ИОКБ, откуда переведена в кардиохирургический центр 30.10.2004 г. При поступлении состояние больной тяжелое, обусловлено проявлениями сердечной и дыхательной недостаточности. Тоны сердца ритмичные, выслушивается слабый систолический шум в зоне Боткина, пульс 104 в 1 минуту. АД 90/60 мм рт.ст. В лёгких дыхание жесткое, ослаблено справа в нижних отделах, выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см. По данным ЭКГ — синусовый ритм 104 в 1 минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Гипертрофия правого желудочка. Д-ЭХОКГ — массивные вегетации на створках трикуспидального клапана, его недостаточность III степени. ФВ — 63%. Посев крови: *St. aureus*. На рентгенограммах легких — признаки массивной тромбоземболии правой ветви легочной артерии, правосторонней инфаркт-пневмонии, осложненной плевритом (рис. 4). Анализ крови: НВ — 86 г/л, СОЭ — 58 мм/ч, лейкоциты —  $10,3 \times 10^9$ /л с нейтрофильным сдвигом.



Рис. 5. Трикуспидальный клапан с вегетациями у больной С. (фото).

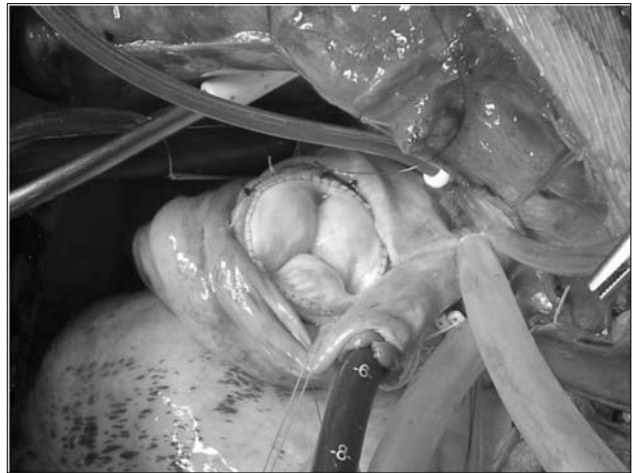


Рис. 6. Имплантация ксенобиологического искусственного клапана «КемКор» в трикуспидальную позицию (фото).

Мочевина — 19,4 ммоль/л. Креатинин — 326 ммоль/л.

Диагноз: первичный инфекционный эндокардит, активная фаза, недостаточность трикуспидального клапана 3 степени, IV ФК. Тромбоземболия легочной артерии. Правосторонняя инфаркт-пневмония. Хронический гломерулонефрит.

2.11.2004 г. операция: протезирование трикуспидального клапана. Во время операции (из правосторонней торакотомии) выявлено, что передняя створка трикуспидального клапана пролабирует в полость правого предсердия за счет отрыва хорд, на створках и хордах клапана имелись большие эмбологенные вегетации (до 4 см, пролабирующие в полость правого желудочка (рис. 5)).

Остатки трикуспидального клапана с вегетациями удалены, в фиброзное кольцо установлен тампон с имозимазой с экспозицией 5 минут. Полости сердца обильно промыты холодным физиологическим раствором. Место имплантации клапана обработано 5% раствором йода. Произведено вшивание искусственного ксенобиологического клапана («Кемкор — №36») 17-ю П-образными швами на тефлоновых прокладках (рис. 6).

Послеоперационный период протекал с умеренными явлениями дыхательной недостаточности. После проведенного медикаментозного лечения пациентка выписана на амбулаторное наблюдение на 16 сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии. Находится под динамическим наблюдением.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Б.С. Инфекционный эндокардит. Часть 1. Этиология, патогенез, клиническая картина // Инфекция и антимикробная терапия. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 3-18.
2. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2012. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. — 118 с.
3. Григорьев Е. Г., Коган А. С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. — Новосибирск: Наука, 2000. — 314 с.
4. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Представления российских врачей об этиологии, диагностике и терапии инфекционного эндокардита. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2014. — Т. 16. №1. — С. 26-32.
5. Желтовский Ю. В. Оптимизация хирургического лечения и профилактика рецидива у больных с инфекционным эндокардитом: дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2007. — 371 с.
6. Шевченко Ю. Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. — СПб., 1995. — 229 с.

## REFERENCES

1. Belov B.S. Infective endocarditis. Part 1. Etiology, pathogenesis and clinical picture // Infektsia i antimikrobnaya terapiya. — 2000. — Vol. 2, N 3. — P. 3-18. (in Russian)
2. Bokeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery. — 2012. Bolezni i vrozhdionniye anomalii sistemi krovoobrashcheniya. — Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2013. — 118 p. (in Russian)
3. Grigoryev E.G., Kogan A.S. Surgery of severe purulent processes. — Novosibirsk: Nauka, 2000. — 314 p. (in Russian)
4. Danilov A.I., Alexeev, I.V., Asner T.V., et al. Level of Knowledge of Medical Specialists on the Etiology, Diagnosis and Treatment of Infectious Endocarditis in Russia // Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy. — 2014. — Vol. 16. N 1. — P. 26-5. (in Russian)
5. Zheltovskiy Yu.V. Optimization of surgical treatment and prophylaxis of relapse in patients with infective endocarditis: dissertation thesis of doctor of medical sciences. — Irkutsk, 2007. — 371 p. (in Russian)
6. Shevchenko Yu.L. Surgical treatment of infective endocarditis. — St. Peterburg, 1995. — 229 p. (in Russian)

**Информация об авторах:** Желтовский Юрий Всеволодович, д.м.н., заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии ИГМАПО, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии ИГМУ. 664079 Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100 jeltoff@mail.ru. Тел. (3952) 40-78-85.  
Григорьев Евгений Георгиевич, чл.-корр. РАМН, директор ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии ИГМУ. 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1 egg@iokb.ru Тел. (3952) 40-78-09

**Information about the authors:** Zheltovskiy Yuriy Vsevolodovich — M.D., head of the department of cardiovascular surgery and clinical angiology at Irkutsk State Medical Academy of Continuous Education; professor of the department of hospital surgery with the course of neurosurgery at Irkutsk State Medical University (Yubileyniy, 100, Irkutsk, Russia, 664079; e-mail: jeltoff@mail.ru; tel.: (3952) 40-78-85); Grigoryev Yevgeniy Georgiyevich — corresponding member of RAMS, director of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery of Siberian Branch of RAMS (Bortsov Revolutsii, 1, Irkutsk, Russia, 664003; e-mail: egg@iokb.ru; tel.: (3952) 40-78-09)